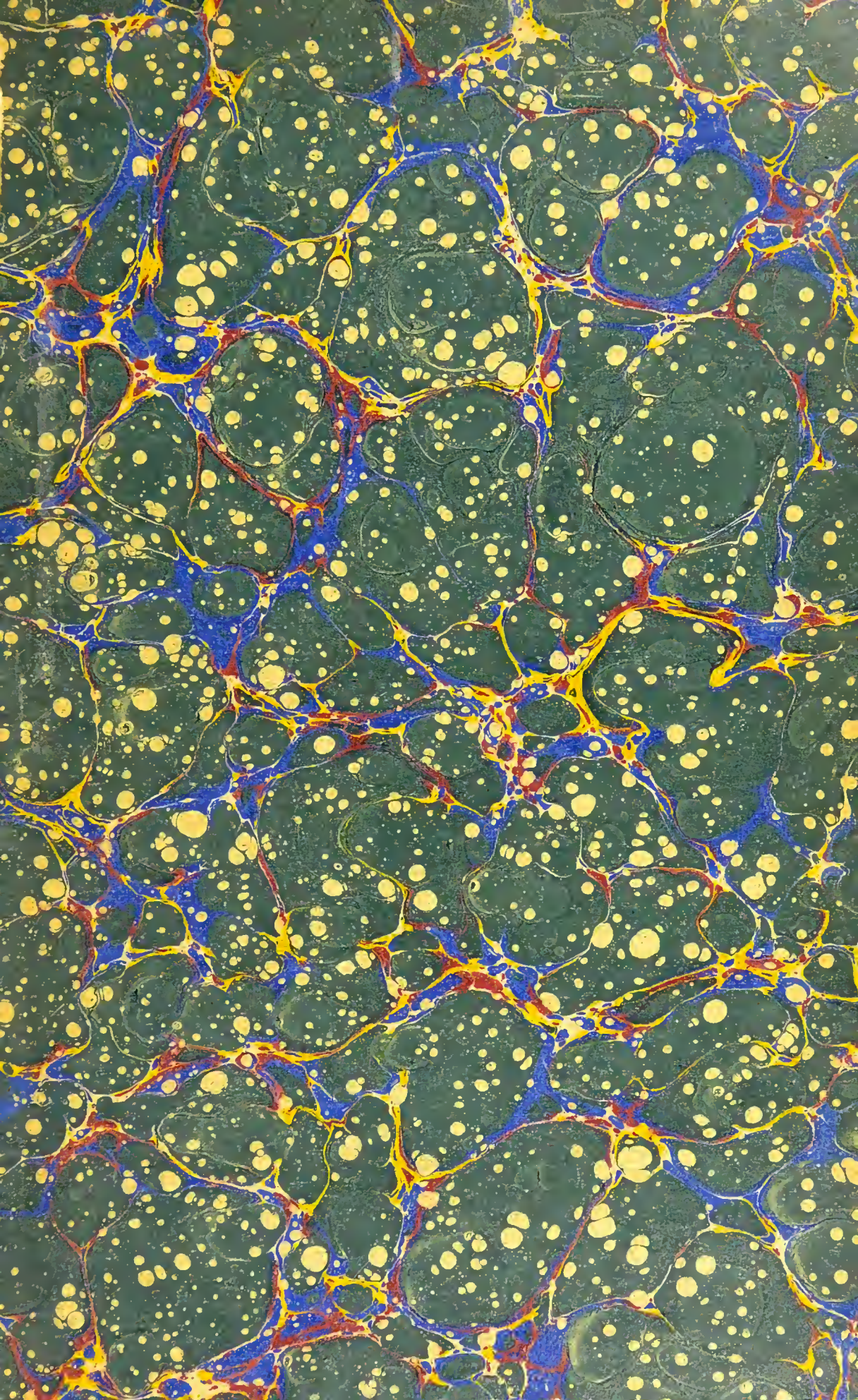


2000
10-121



516-721





XVIII.

Die äussere Eikapsel der Forelle.

Von

Ralph Stockman

aus Edinburgh.

Die Umhüllungen der Eier der verschiedenen Thiere sind höchst mannigfaltig und bedingen die Form und das Aussehen der Eier. Ihre Verschiedenheit möge noch so sehr divergiren, im Allgemeinen scheint der Bau der Eihülle bei allen denjenigen Thieren übereinzustimmen, welche eine weiche Umhüllung besitzen. Eines der hervorragendsten Merkmale, welches bei allen Eimembranen zu beobachten ist, bezieht sich auf die Beschaffenheit und Structur der Membran.

Im Allgemeinen gelten folgende charakteristische Hauptmerkmale für die weicheren Eimembranen:

Ihre Structur ist homogen, das heisst man kann in derselben keine morphologischen Unterschiede beobachten, ferner ist sie in radiärer Richtung von einer Reihe Porencanälchen, die dicht nebeneinander liegen, durchzogen. Diese Beobachtung erstreckt sich auch auf die Wirbelthiere, und ist in letzterer Zeit namentlich durch Waldeyer¹⁾ besonders für die Zona pellucida der Säugethiereier näher beschrieben worden, wobei gezeigt wurde, dass die Porencanäle auch bei diesen vorhanden sind, und unter Anwendung bestimmter Reagentien sichtbar werden.

Dieselbe radiär angeordnete Streifung beschreibt für das Säugethierei Flemming²⁾. Er konnte durch Zusatz von Ueberosmiumsäure diese Streifen deutlich sichtbar machen. Er hält dieselben nicht für Porencanäle, wenigstens betrachtet er dieselben nicht für ausgemacht, sondern er gibt zu, dass es radiäre Streifen durch die Zona pellucida sein können, welche unter Anwendung bestimmter Reagentien sichtbar werden.

¹⁾ Waldeyer, Eierstock und Ei. Leipzig 1870.

²⁾ Flemming, Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. Leipzig 1882.

Einige betrachten die radiäre Streifung in den Eikapseln als ein Zeichen der Reife der Eichen. Bei einigen Wirbelthieren namentlich bei den Knochenfischen ist die Eimembran mit Porenkanälen durchzogen, welche viel deutlicher sichtbar werden. Man kann dieselben ohne Zusatz von Reagentien als auch nach Zusatz derselben deutlich zu Gesichte bekommen. Doch bleibt es für alle Fälle entschieden, dass wir es hier mit Porenkanälen zu thun haben. Ueber diese, sowie über den Bau der Eischale dieser Eichen sprechen sich Oellacher¹⁾ und His²⁾ aus. Der Letztere sagt über dieselben Folgendes:

Die Porenkanäle der Eikapsel verlaufen gestreckt und stehen in geringen Abständen von 1.5 bis 2 μ von einander entfernt. Trichterförmige Erweiterungen fand er weder an den inneren noch an den äusseren Mündungen der Porenkanäle, welche von Johannes Müller³⁾ an der äusseren Eikapsel des Barscheies beschrieben worden sind.

An den Eiern von *Salmo fario* hatte ich Gelegenheit die Eikapsel näher zu untersuchen, wobei mir einige besonders hervorzuhebende Eigenthümlichkeiten, sowohl im Verhalten der Porenkanäle, als auch im Baue der Wandungen derselben auffielen. Diese Merkmale in der Eikapsel sind insoferne von Bedeutung als wir dadurch über den Bau der Membran einige erläuternde Aufschlüsse bekommen, welche nicht nur in anatomischer sondern auch in physiologischer Beziehung von Interesse sind.

Was zuerst die Oberflächen der Eimembran betrifft, so sind dieselben glatt, ohne irgend welche Andeutung von Unebenheiten wahrzunehmen. His gibt an, dass man stellenweise auf der äusseren Oberfläche ein Aussehen findet, als wäre dieselbe wie abgeschabt. Diese Merkmale sind nicht selten bei den Eikapseln zu beobachten. Ueberdies zeigt es sich noch, dass die Membran stellenweise faltig uneben erscheint, was besonders der Fall ist, wenn man die Membran bei stärkerer Vergrösserung, sowohl von der Fläche, als auch auf Durchschnitten beobachtet. Es erscheint die Membran auf den Durchschnitten an solchen Stellen, als hätte sie das Aussehen von schwachen Faltungen, da die äussere Oberfläche derselben wie gezackt aussieht. Diese Zacken sind auf dem Durchschnitte der Ausdruck von Canelirungen, welche auf der Oberfläche des Eies in unregelmässiger Weise angeordnet sind.

¹⁾ Oellacher, Zeitschrift für wissenschaft. Zoologie. Band XXII.

²⁾ His, Untersuchungen über das Ei und dessen Entwicklung bei Knochenfischen. Leipzig 1873.

³⁾ Johannes Müller, Archiv für Anatomie und Physiologie. 1854.

Solche Abschnitte des kugelförmigen Eichens, die mit feinen Rinnen versehen sind, scheinen jenen Stellen zu correspondiren, welche auf der Oberfläche das Aussehen haben, als wenn sie abgeschabt wären.

Die Durchschnitte der Rinnen entsprechen in der Regel nur der Entfernung zweier von einander abstehenden Porenkanälen. Diese zeigen sich in symmetrischen Abständen, welche an manchen Stellen, wo man die äussere Oberfläche auf dem Durchschnitte wie gezackt sieht, ein wenig schief verlaufen und äusserst selten mit einander an ihren Mündungsstellen confluiren. Von den verschiedensten Stadien der Entwicklung sind die erhaltenen Bilder einander so ziemlich ähnlich. Man kann bis in die spätesten Stadien die Eimembran bei den Forellen mit gleichem Aussehen finden. Selbst vor dem Anskriechen der Embryonen aus der Eikapsel zeigt diese ausser einer wesentlichen Verdünnung keine besonderen Merkmale.

Was die nähere Structur betrifft, zeigt sich im Allgemeinen die zwischen den Porenkanälen befindliche Substanz als eine homogene, an der doch bei genügend starken Vergrösserungen manche morphologischen Eigenthümlichkeiten zu verzeichnen sind. Da die Porenkanäle in gleichen Abständen von einander entfernt sind, so wird auch nothwendiger Weise die die Porenkanäle umgebende Wandung eine gleichdicke bei den verschiedenen Poren bleiben müssen, zumal die Oeffnungen so wie der Durchmesser der Poren in verschiedener Höhe gleich sind.

Bei einer Reihe von Durchschnitten, welche in radiärer Richtung zum Eie gemacht wurden, konnte ich mich von dem Vorausgegangenen genügend überzeugen. Ich habe Zählungen der Porenkanäle auf den Durchschnitten vorgenommen, und gewann die Ueberzeugung, dass in bestimmten Abständen stets eine gleiche Anzahl von gleich weiten Porenkanälen vorhanden war. Hieraus geht hervor, dass die Dicke der die Porenkanäle umgebenden Hülle gleich dick an den verschiedensten Stellen des Eies sein muss. Die Wandungen der Poren sind derart mit einander vereinigt, dass man in denselben keine Kennzeichen vorfindet, welche einzelnen Abschnitten entsprechen sollten. Derartige Abschnitte können selbst nicht durch Zuhilfenahme verschiedener Reagentien kennbar gemacht werden. Von der Fläche gesehen, zeigen die Mündungen an der inneren und äusseren Fläche so ziemlich das gleiche Verhalten, so dass ein Zählen der Mündungen an einer bestimmten Linie stets bis auf wenige Ausnahmen dasselbe Resultat im Durchschnitte liefert.

Die Grundsubstanz ist in den meisten Fällen bei den verschiedenen Eiern als eine homogene beschrieben worden, ohne nähere Angaben über ihre weitere Beschaffenheit. Bei genügend starken

IX.

Ueber die Ausscheidung der Gerbsäure im Harn.

Von

Dr. med. Ralph Stockman.

Im XXXVIII. Band dieses Archivs zweifelt Herr Dr. E. Rost die von mir in einer früheren Arbeit über den gleichen Gegenstand mitgetheilten Resultate an, und zwar auf Grund seiner in Gemeinschaft mit Spickenboom ausgeführten Untersuchung.¹⁾ Meine Abhandlung²⁾ war ein Auszug einer Dissertation, in welchem die Einzelheiten der Versuche zum grossen Theil nicht angegeben waren, obgleich alle Thatsachen von irgend welcher Wichtigkeit erwähnt wurden. Beim Wiederholen einiger meiner Versuche und unter Berücksichtigung der zur Zeit gemachten Notizen Anderer habe ich keinen Grund gefunden, meine damaligen Versuche für fehlerhaft zu halten. Es mag deshalb genügen, wenn ich hier kurz einige Resultate meiner früheren Untersuchung anführe und gleichzeitig die von Herrn Dr. Rost ausgeübte Kritik etwas näher beleuchte.

I. Versuche am Kaninchen: Herr Dr. Rost führt fünf Versuche an Kaninchen an, in welchen er nach Einverleibung von Gerbsäure oder gerbsaurem Natron, per os oder subcutan, keine Gerbsäure im Harn finden konnte, worauf er dann (p. 356) sich folgendermaassen äussert: „Die Ergebnisse dieser Tabelle, die unter sich genau übereinstimmen, widersprechen den Erfahrungen von Lewin und Stockman in jeder Beziehung.“ Ich habe deshalb meine früheren Versuche wiederholt, und zwar wie folgt:

2 Kaninchen erhielten jedes 2 g Gerbsäure in Wasser gelöst, per os; der in den darauf folgenden 24 Stunden gelassene Harn von beiden wurde gesammelt, gemischt und durch überschüssiges Chlor-natrium gefällt. Der auf den Kochsalzkrystallen lagernde Nieder-

1) Ueber die Ausscheidung der Gerbsäure und einiger Gerbsäurepräparate aus dem thierischen Organismus.

2) The Action and therapeutical Value of Vegetable Astringents. British Medical Journal. II. 1886.

schlag wurde in Essigäther aufgenommen, letzterer verjagt und der Rückstand in Wasser gelöst. Diese wässrige Lösung gab mit Eieralbumin-Lösung (vorher vom Globulin befreit) einen Niederschlag, welcher sich in verdünnter Milchsäure, sowie in Natriumcarbonat löste; Zusatz von Eisenchlorid bewirkte einen dicken, schwarzblauen Niederschlag, welcher beim Kochen nicht verschwand. Diese Reactionen bewiesen unzweifelhaft die Gegenwart von Gerbsäure. Bei nochmaliger Ausführung des Versuches gelangte ich zum gleichen Resultat. Die von mir früher ausgesprochene Ansicht (*loc. cit.*) basirte auf Ergebnissen von fünf gleichen Versuchen an Kaninchen, und es gelang mir stets, Gerbsäure in den Harn nachzuweisen.

Rost meint, dass das Tannin zufällig in den Harn gelangt sein könnte, entweder durch eine Beimischung der Fäces oder von erbrochenen Massen; es wurde aber in jedem Fall der Harn mittels Catheter der Blase entnommen, und ferner ist es ja doch bekannt, dass Kaninchen nicht erbrechen. Weiterhin meint er, dass die Albuminlösung vielleicht nicht globulinfrei gewesen sei, und dass dadurch ein falsches Resultat erzielt worden sein könnte. In meinen früheren Versuchen hatte ich das Globulin nicht entfernt, doch geschah dieses in den oben erwähnten 2 Versuchen, und trotzdem kam ich zum gleichen Resultat. Stets wurde auch die Löslichkeit des Eiweissniederschlages in verdünnter Milchsäure und in Soda-lösung festgestellt, als weitere Vorsichtsmaassregel. Ich halte deshalb an meiner Behauptung noch fest, dass bei Kaninchen ein gewisser Theil irgend einer per os beigebrachten Gerbsäure in dem Harn als Alkalitannat ausgeschieden wird. Gallussäure war immer in grösserer Menge vorhanden als Gerbsäure; ausserdem sind noch andere Zersetzungsproducte vorhanden, welche ich aber nicht untersucht habe.

II. Versuche am Hund. Gerbsäure wurde in wässriger Lösung oder als Bolus in Dosen von 1—3 g zweimal täglich gegeben. Der Harn wurde entweder nach der NaCl-Methode verarbeitet, oder aber es wurden kleine Mengen (um Zersetzung des Tannins zu vermeiden) in vacuo oder in einer CO₂-Atmosphäre eingengt bei einer Temperatur von 43°—49° C.; dann wurde mit Alkohol extrahirt, filtrirt, das Filtrat zum Trocknen eingedampft und der Rückstand mit Essigäther ausgezogen, letzterer verjagt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es wurden neunzehn (19) solcher Versuche ausgeführt; in siebzehn (17) Fällen war keine Gerbsäure zu finden, in 2 Fällen jedoch anwesend und durch die oben erwähnten Reactionen nachweisbar.

3 Versuche mit 3 g Gerbsäure in wässriger Lösung mit Soda neutralisirt und per os beigebracht, ergaben in jedem Fall Anwesenheit von Alkalitannat in grösserer Menge im Harn. In allen Versuchen am Hund wurde Gallussäure im Harn gefunden. In meiner ursprünglichen Arbeit ist angegeben: „When pure uncombined tannic acid is given, there is generally found in the urine only gallic acid, with sometimes a varying, but always small, quantity of tannic acid. On the other hand, when tannic of soda is administered, there is found in the urine a large quantity of tannic, along with a smaller quantity of gallic acid.“ Weiterhin schrieb ich in Bezug auf den Harn nach Eingabe von reiner Gerbsäure: „Tannin being totally absent, or present only in very small quantity, in all these cases.“ Rost giebt an (p. 354 loc. cit.), dass er im Hundeharn nur Gallus- und niemals Gerbsäure gefunden habe, was jedoch für einen gleichen Befund meinerseits kein ursächliches Moment abgeben kann. Die verschiedenen Resultate können ja ihre Ursache in fehlerhafter Manipulation haben, oder aber sie lassen sich aus einer verschiedenen, geringeren oder stärkeren Oxydation der Gerbsäure im Thierkörper erklären; jedoch bewiesen die von mir ausgeführten Reactionen gewiss die Gegenwart von Tannin.

III. Versuche am Menschen. Diesbezüglich lautete meine frühere Angabe: „The observations on man were conducted in the same way (as on dogs) and gave exactly similar results. In man, tannic acid may be given in considerable quantities and for a long time, without obtaining any bluish coloration on addition of ferric salts to the urine. This is probably due to the small amount excreted by the kidneys, or possibly to very complete decomposition having occurred within the body.“ Während der Aufnahme von 1 g Gerbsäure dreimal pro Tag wurden 8 Harnanalysen ausgeführt. In 2 Fällen wurde eine geringe Menge Gerbsäure constatirt, in allen Fällen war Gallussäure nachzuweisen. In zwei anderen Versuchen, als dreimal täglich 2 g verabreicht wurden, war kein Tannin im Harn nachzuweisen. Bei Verabreichung von 2 g mit Soda neutralisirter Gerbsäure dreimal pro Tag ergab die Harnanalyse Anwesenheit von Gerb- und Gallussäure in allen Harnen.

IV. Gerbsäure in den Fäces. Versuchsprotokolle liegen von 3 Versuchen an Hunden vor. 2 Hunde bekamen zweimal täglich 2 g; Gerbsäure war nicht nachzuweisen. Das 3. Thier erhielt 3 g, und in diesem Falle wurde Tannin gefunden. In allen Fällen wurden die Fäces mit Essigäther behandelt, um die Gerbsäure darin aufzunehmen.

Aus diesen Resultaten geht für mich die Nothwendigkeit hervor, meine früheren Angaben aufrecht zu erhalten, trotz der Kritik des Herrn Dr. Rost. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass Unterschiede in der Dosirung, sowie Zersetzungen der Gerbsäure im Organismus ihren Einfluss auf die im Harn ausgeschiedenen Substanzen geltend machen. So fand Mörner¹⁾ beim Menschen nach einer Gabe von 4 g Gerbsäure keine Gallussäure im Harn, obwohl die Mehrzahl anderer Forscher schon nach kleinen Gaben dieselbe vorfanden. Baumann²⁾ fand nach 1,5 g Tannin viel Gallussäure im Harn eines Hundes. Bauer³⁾ verabreichte sehr kleine Mengen (0,07—0,08 g pro Kilo Hund), und mögen seine negativen Resultate wohl dadurch bedingt sein.

Ich habe schon früher dargethan, dass nur sehr kleine Mengen von Gerb- und Gallussäure vom Darmkanal aus in das Blut resorbirt werden; dieser Befund wird durch Bauer's Versuche bestätigt; derselbe findet, dass bei Katzen 0,036 g Gerbsäure (mit Na_2CO_3 neutralisirt) pro Kilo Thier in eine Vene injicirt, schon den Tod herbeiführt. Bei Hunden tödten 0,12 g pro Kilo Thier.

Zum Schluss will ich noch bemerken, dass eine Albuminlösung ein viel zuverlässigeres Reagens auf Gerbsäure ist, als Leimlösung, und letzthin bediene ich mich immer der ersteren Lösung.

Edinburgh im April 1897.

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XVI. S. 255. 1892.

2) Ibid. Bd. I S. 263. 1877.

3) Dissertation. Dorpat 1896.

Reprinted from the Journal of Physiology.
Vol. XXI. No. 1, February 5, 1897.

INGESTION AND EXCRETION OF IRON IN HEALTH¹.

By RALPH STOCKMAN, M.D., F.R.C.P.E., AND E. D. W. GREIG, M.B. (*Edin.*).

(*From the Laboratory of the Royal College of Physicians of Edinburgh.*)

IN a previous paper² one of us showed that the quantity of metallic iron in ordinary dietaries seldom exceeded 10 milligrams per day, and might be as low as 6 milligrams in people of ordinary appetite and digestion. It was inferred from these results that the iron-metabolism of the body must be very small, and that while the pigment of disintegrated red blood corpuscles is excreted, in part at least, as the colouring matter of bile and urine, their iron is carefully retained in the body for future use. A more systematic series of observations has now enabled us to confirm these opinions and to obtain an accurate record of the amounts of iron taken in the food and excreted in the urine and fæces from day to day.

Four series of observations have been made on three persons with healthy digestions and enjoying fair average health. In order to have the intake of iron as unvarying as possible, they were put on a fixed diet for eight or ten days, and on the last three days the total urine and fæces were kept, and the amount of iron present in them determined. The diets and excreta were first thoroughly dried, and then carefully ashed, the iron of the ash being extracted and estimated as in the previous research already referred to. The food used in each observation was all bought at one time and the perishable articles kept in a refrigerator, so that each day's diet might be as uniform as possible. The articles composing the diet were selected largely on account of their comparatively unvarying composition, but these diets were found to contain less iron than an ordinary full mixed dietary does.

¹ Towards the expenses of this research a grant was made by the British Medical Association on the recommendation of the Scientific Grants Committee of the Association.

² This *Journal*, xviii. 484. 1895.

OBSERVATION I. Man, 20 years old.

Dietary.

Minced collops	240 g.	Sugar	40 g.
Biscuits (sweet & plain)	200 „	Sat. Salt solution	20 c.c.
Oatmeal	80 „	Milk	1000 „
Rice	30 „	Water	1500 „
Butter	30 „	Tea tabloids	6
The mince contained	3.4 milligms. Fe.		
Rest of diet „	2.8 „		
Total Fe in diet	6.2 „		

Day of Diet	Mgms. Fe in Fæces	Mgms. Fe in Urine
6	3.5	1.0
7	6.6	1.2
8	5.1	1.6
Average per day	5.06	1.26

OBSERVATION II. Man, 35. On same diet.

Day of Diet	Mgms. Fe in Fæces	Mgms. Fe in Urine
6	8.8	1.1
7	10.0	1.4
8	5.5	1.2
Average per day	7.7	1.23

OBSERVATION III. This was made on same man as Obs. I. The diet was the same, but consisted of different samples.

The mince contained	3.8 milligms. Fe.
Rest of diet „	1.8 „
Total Fe in diet	5.6 „

Although he was on the same diet as before, the bulk of the fæces was about double what it had been on the three corresponding days of the preceding experiment. The iron excreted by the bowel was also very much greater, that of the urine was less.

Day of Diet	Mgms. Fe in Fæces	Mgms. Fe in Urine
6	13.7	0.7
7	9.1	0.7
8	9.8	0.6
Average per day	10.8	0.66

OBSERVATION IV. Woman, 23 years old. She ate very much less than the men, and her bowels moved only every second day.

The dietary consisted of

Minced collops	90 g.	Sugar	30 g.
Biscuits	130 "	Milk	850 c.c.
Oatmeal	40 "	Water	1200 "
Butter	40 "	Salt solution	10 "
Rice	23 "	Tea tabloids	6 "

Total Fe in this diet = 3·5 milligrams.

Day of Diet	Mgms. Fe in Fæces	Mgms. Fe in Urine
6	6·1	0·7
8	7·5	0·7
10	4·7	0·8
Average per day	3·0	0·73

In Obs. I. the intake and output of iron almost exactly coincide, the former being 6·2 milligrams and the latter averaging 6·3 milligrams per day, while in Obs. IV. they are 3·5 and 3·7 milligrams respectively. In the others the amount of iron excreted on the three days of the analysis was considerably greater than the amount ingested, but at other times the balance must be reversed, or the equilibrium of health would not be maintained.

It is now known definitely that iron is excreted from the blood chiefly by the intestinal mucous membrane, only minimal amounts being present in the bile and urine, but our present methods of investigation do not permit us to say how much of the iron of the fæces has been excreted in this way, and how much of it, after having been taken in our food, has never left the alimentary canal. That the absorption and excretion must undergo considerable variations is shown by comparing the results of Obs. I. and III., which were made on the same man on practically the same diet, but we are quite unable to determine how much of the excreted iron had been actually in combination with the body tissues. We may claim, however, to have demonstrated that the iron-metabolism of the human body is extremely small, so far as concerns the intake and output. Of what may be called the internal iron-metabolism, namely, the interchange between the blood corpuscles, bone-marrow, liver, spleen and other iron-containing tissues, we know almost nothing. If the red corpuscles are broken down in such large numbers as is commonly supposed, the interchange of iron between them and the hæmatopoietic organs must be considerable, but we have no exact data to guide us in forming an estimate of this. Very little of this iron, however, seems to be excreted, the greater part being retained in the liver, where it is stored and may thus be used over again as occasion requires.

THE PHYSIOLOGICAL ACTION OF BORNEOL. A CONTRIBUTION TO THE PHARMACOLOGY OF THE CAMPHOR GROUP. BY RALPH STOCKMAN, M.D.,
*Assistant to the Professor of Materia Medica, Edinburgh University,
Research Scholar of Brit. Med. Assoc.*

(From the Pharmacological Laboratory of the University of Edinburgh.)

IN the following research the pharmacological action of three different substances has been fully investigated, namely, Borneo Camphor, Ngai Camphor, and Borneol prepared artificially from oil of turpentine. In addition, a number of experiments has been made with ordinary or laurel camphor, and with menthol or peppermint camphor.

The first three bodies are known to chemists under the common name of borneol, but although they are identical in chemical composition and reactions, they differ considerably in outward appearance and in certain physical properties. It will be of interest therefore to give a short account of each.

Borneo (Sumatra, Malay, Baros) camphor is obtained in small quantity from the trunk of the Dryobalanops Camphora (Colebrooke), a large forest tree growing in Sumatra and Borneo. After the tree has been felled the camphor is picked out by hand. The finest quality is in large, flat, white crystals, and the inferior qualities in granules. It melts at 198°C . and boils at 212°C ., subliming unchanged.

It is slightly heavier than water, therein differing from laurel camphor, and its alcoholic solution rotates the plane of polarized light to the right. It has the formula $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$, and is to be regarded as a monatomic alcohol of which common camphor ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$) is the aldehyde. By appropriate means laurel camphor may be converted into borneol, or vice versa.

According to Flückiger it was known in China before laurel camphor, and was the variety originally introduced into Europe. Since the discovery of the other, however, very little Borneo camphor has been sent to the West owing to the high price which it commands in the Chinese market—about 100 shillings per lb. or more for the best quality.

In Borneo it is used chiefly for embalming the Batta chiefs. In China it is employed as a stimulant, as an aphrodisiac, and in ophthalmia, a single crystal being put under each eyelid¹.

Ngai camphor, obtained from the *Blumea balsamifera* D. C., is met with crystalline and in granules. It has the same chemical composition as Borneo camphor, and is also slightly heavier than water, but its alcoholic solution rotates the plane of polarised light to the left. In price it is intermediate between Borneo and laurel camphors. It is used in China as a medicine and for perfuming the finer sorts of Chinese ink. The specimen which I used was obtained from the Hanbury collection in Kew Museum².

Borneol from oil of turpentine was first obtained by Armstrong and Tilden from "colophene," a product of the distillation of the oil with sulphuric acid. Chemically it is identical with Borneo camphor, but its alcoholic solution has no action on polarised light.

The specimen which I used was in laminar crystals, pure white, and having a mixed odour of camphor and terebene. It sunk in water, and its alcoholic solution was inert as regards polarised light. It melted at 199° and boiled at 211°, which numbers, allowing for slight experimental errors, are the same as those obtained by Pelouze for Borneo camphor³.

The investigation was originally undertaken with the view of determining whether the exaggerated value set upon Borneo camphor by the Chinese is to be accounted for by any marked difference in action as compared with laurel camphor, or whether its high price is simply due

¹ For an account of the natural history of Borneo camphor see Martius. *Liebig's Annalen*, xxv. 305, xxvii. 44, 1838.

Pelouze. *Comptes Rend.* xi. 365, 1840.

De Vriese. *Pharm. Journ. and Trans.*, xii. [1] 22, 1852.

Hooker. *Ibid.* p. 300.

Von Kessel. *Sitzungsb. der Wien. Akad.*, viii. 418, 1852.

Flückiger. *Neues Rep. f. Pharm.*, xvii. 28, 1868.

Kachler. *Liebig's Annalen*, 197, 86, 1879.

McEwan. *Pharm. Journ. and Trans.*, March 28, 1885.

Husemann. *Die Pflanzenstoffe*, 2nd Ed, 1882.

Flückiger and Hanbury. *Pharmacographia*.

Wood and Bache. *United States Dispensatory*.

² Plowman. *Pharm. Journ. and Trans.*, iv. [3], 710, 1874.

Hanbury. *Ibid. and Science Papers*, p. 393. *Pharmacographia*.

Flückiger. *Buchner's Rep. f. Pharm.*, xxiii. 1874, and *Pharm. Jour.* Ap. 18, 1874.

³ Armstrong and Tilden. *Journ. Chem. Soc.*, xxxv. 733, 1879.

Lascelles-Scott. *Pharm. Journ. and Trans.*, Oct. 1886.

Hodgkin. *Ibid.* Discussion.

to a superstitious belief in supposed virtues, and to its comparative scarcity. While carrying on the research I obtained specimens of Ngai camphor, and artificial borneol, and found that all three produced similar symptoms when administered to animals.

The physiological action of Borneo and Ngai camphors has not been previously investigated, but Pellacani¹ has published an account of some experiments made with artificial borneol, prepared from laurel camphor by R. Schiff.

The experiments made by him were few in number and give an erroneous idea of its general action, especially on mammalia. Moreover, Pellacani's account of its action on the heart differs greatly from the results which I have obtained with all three substances. These errors are attributable to the small number of experiments, to his having studied its action on rabbits, and to the use of much too large doses.

General Action.

Frogs. In frogs the general symptoms are very similar to those which are produced by laurel camphor. The drug may be given dissolved in almond oil or water, or as a fine vapour from camphor sublimed on the inner surface of a glass bell-jar. If a frog be placed under such a bell-jar there ensues a series of symptoms indicating paralysis of the nervous system. Their onset is much more gradual, however, than is the case with laurel camphor under similar circumstances, owing probably to borneol being much less volatile. In about 10—30 minutes the animal becomes decidedly lethargic and sleepy looking without any stage of previous stimulation. It is disinclined to make spontaneous movements but jumps quite well if irritated. In a short time its jumps become heavier, and its movements lack precision, the animal frequently falling to one side when attempting to leap. The pupils are smaller and the respiration slower and deeper.

After a varying period respiration ceases, it lies quite flaccid and does not return to its normal position when placed on its back.

During this time the spinal reflexes are quite good or may be even slightly exaggerated, but they also become extinguished after a time, and the frog no longer gives any response even to severe stimuli. No muscular twitchings were ever observed.

The motor nerves still remain excitable to feeble electric currents, but after exposure to the camphor vapour has gone on for some time

¹ *Archiv f. exp. Path.* xvii. 369, 1883.

longer their terminations become paralysed, the muscles retaining their excitability to direct stimulation.

As a rule the heart continues beating for a considerable period after this, but it finally stops in diastole, and the animal dies.

When a small dose (0.003—0.01 grm.) is given subcutaneously dissolved in almond oil, the same train of symptoms is observed but not so fully developed.

The frog in a few minutes becomes unsteady in its movements, and then ceases to move spontaneously at all. The reflexes are maintained sometimes very slightly, sometimes considerably, diminished; respiration may be much slowed or may cease entirely; and the animal will probably remain on its back if placed there. The motor nerves are quite unaffected, or apparently so, and recovery takes place in a few hours.

With 0.022—0.032 grm. death generally ensues, but only after an interval of about 24—50 hours. The frog in a very short while after administration ceases to respond to stimuli and lies as if dead, but the heart continues to beat.

The condition of the motor nerves depends entirely on the heart. If it continues beating, they lose their excitability generally towards the end of the first day, whereas if the heart stops earlier, as it sometimes does, they still remain excitable to strong currents after death. Death is due to paralysis of the cardiac muscle.

The following experiments will serve to illustrate the foregoing description.

Frog, 32 grms. Resp. 31 in 15 secs.

11.47. Placed under bell-jar on sides of which Borneo camphor had been sublimed.

11.50. R. 30. Rather restless.

11.54. R. 28. Quiet. Pupils slightly smaller.

11.56. R. 25. Pupils smaller still. Lethargic, but jumps quite well if irritated.

12.0. R. 21. Pupils smaller. Very drowsy looking.

12.5. R. has ceased. When much irritated jumps heavily a short distance. Feels pinching at once.

12.20. Responds very slightly to severe pinching of toes, and not at all to gentler stimuli.

12.45. Sciatic nerve exposed, and found quite excitable to a weak interrupted current.

4.30. Has remained in same condition.

2nd day. Frog quite insensible to pinching. Motor nerves are inexcitable to strongest current.

Muscles are all excitable. Heart still beating feebly.

In this experiment the symptoms developed more quickly than usual. In some of the others the poisoning was much more gradual, the difference being, without doubt, due to difference in the rate of absorption of the camphor.

Frog, 34 grms. Resp. 33 in 15 secs.

11.52. $\frac{1}{4}$ grain (0.0162 gm.) Ngai camphor subcut. in 6 M almond oil.

12.4. R. 30. Slightly more sluggish.

12.8. R. 30. Does not jump so well. Movements are decidedly sluggish.

12.12. R. 18, very deep, the abdomen and eyeballs moving with each respiration. Pupils are smaller.

12.28. R. 20. Cannot jump well, but still crawls about a little.

12.36. Frog occasionally makes voluntary movements. R. 14. Pupils very small. Head resting on table.

12.44. R. ceases sometimes. Lies on its back if placed there. Reflex is still quite active.

12.54. Lying quite flaccid. Responds to pinching with forceps. Resp. ceased.

2.30. Reflex faint even to severe pinching.

5.10. Only sign of life is faint twitch when pinched with forceps.

2nd day. Remained in same condition. Motor nerves excitable.

3rd day. Has considerably recovered. Resp. 10 in 15 secs. Lying with head slightly raised from the table. Feels pinching at once and attempts to crawl away.

Gradually recovered, and on 6th day was nearly in its normal condition.

In some cases the frog died after getting $\frac{1}{4}$ grain.

Frog, 42 grms. Resp. 37 in 15 secs.

11.45. $\frac{1}{2}$ grain (0.32 gm.) Borneo camphor in 12 M almond oil subcut.

11.49. Movements unsteady. There has been no excitement.

11.58. R. 28. Very unsteady in its movements, and rather restless.

12.2. R. 23. Pupils smaller.

1.0. Still respiring. Very sluggish and belly resting on table.

1.45. R. ceased.

2.0. Lies in any position in which it is placed. Pinching toe causes marked reflex.

3.45. Reflex only to severe pinching. Motor nerves are still excitable to weak interrupted current.

2nd day. Quite insensible to stimuli. Heart beats 10 per minute. Sciatic nerves are excitable to comparatively weak currents.

3rd day. Heart stopped in diastole and does not contract on stimulation: veins very full of venous blood. Sciatic nerves are paralysed. Muscles are still quite excitable.

Doses of 20—30 M of a saturated solution of borneol in water produce the lighter degrees of poisoning—heaviness, sluggishness, slight loss of coordinating power, &c.

Mammalia. Observations were made on rabbits, guinea-pigs, cats and dogs. It is on cats that the symptoms produced by borneol may be observed in their most typical and aggravated form. As has been shown by Hoffmann¹ and others, laurel camphor causes in cats violent convulsions which resemble in every respect those of epilepsy. With a moderately large dose, the convulsions succeed each other rapidly with short intervals of rest, they are extremely violent, and death generally occurs during one of them, shortly after the administration of the camphor. Wiedemann² ascribes the cause of death to paralysis of the over-stimulated nerve centres, but points out that owing to the very great violence of the convulsions, it is difficult to determine how far the respiratory centre is involved. With borneol the symptoms in cats are somewhat similar but the convulsions are never so severe as to directly cause death, having throughout more of a clonic than a tonic character. In addition death never occurs suddenly, but is a slow process, the animal surviving in a state of complete insensibility for two or three days. It is comparatively easy therefore to fix the proximate cause or causes of death.

Thus, after administration of 2—3 grms. by the stomach in emulsion, a cat shows in about a quarter of an hour symptoms closely resembling those of alcoholic intoxication. It wanders restlessly to and fro, its gait becomes unsteady, and in walking it seeks to support itself by leaning against the wall. Its power of coordination becomes much impaired, especially in the hind legs, and even when sitting still it sways gently from side to side. This condition rapidly becomes worse until progression is simply a series of stumbles, the animal finally lying down on its side unable to rise. The cutaneous vessels are dilated, and respiration is slowed, but the heart maintains its previous rate or may be slightly

¹ Beiträge zur Kenntniss der phys. Wirk. der Carbonsäure und des Kampfers. Inaug. Diss., Dorpat, 1866.

² Archiv f. expt. Path. vi. 216, 1877.

increased. The animal although stupid and intoxicated retains consciousness, while the spinal reflexes are either not appreciably affected or very slightly diminished.

There then begins slight trembling, most marked in the head and neck muscles, which soon develops into violent clonic convulsions involving all the muscles in the body. Every now and again, but by no means frequently, the clonic develops into a tonic spasm with opisthotonos. After it has once begun the trembling is continuous, while sometimes in addition the animal moves its legs backwards and forwards in a rhythmical manner. During this stage the pupils are always widely dilated, and remain so till death. Chloroform completely stops the convulsions.

Consciousness gradually becomes abolished, and the animal lies on its side trembling continuously and having at intervals true epileptic convulsions.

Sensation also becomes impaired, until even stimulation of the exposed sciatic nerve causes no reflex movement. The ability of the spinal cord to conduct motor impulses is, however, quite well maintained, as evidenced by the violent convulsive movements. The animal may remain in this condition for about 48 hours, the heart continuing to beat regularly and with considerable force, although somewhat slowed, or it may die earlier.

The temperature falls very much towards the end, the surface of the body feels cold, and death ensues from paralysis of respiration, largely aided, no doubt, by loss of bodily heat and exhaustion. The post-mortem appearances are those of death by asphyxia, but in addition the tongue was in some cases very much bitten during the convulsions.

With smaller doses (1—1½ grm.) the symptoms are precisely similar to those produced by a moderate dose of alcohol. Frequently twitchings of groups of muscles or of the limbs are present, very similar to what is observed in delirium tremens. With very large doses (4 grms.) death occurs sooner, while paralysis and stupor are more pronounced features of the poisoning than the convulsions.

When menthol (2—3 grms.) is given to cats the symptoms resemble those produced by a full dose of alcohol—restlessness, incoordination and quickening of pulse, passing into stupor. The animal may remain completely unconscious for two or three days, finally recovering, or may die. Absorption from the stomach is evidently irregular, as the animal often remains under the influence of a single dose of menthol for several days, the degree of intoxication sometimes varying a good deal during

this period. In contradistinction to borneol the increase in pulse rate was always considerable (12—22 per min.) during the first few hours, and was followed by a very distinct decrease.

After menthol I never observed well-developed convulsions, the only indication of them being a slight trembling of the limbs, and even this was not always present.

In rabbits the action is not nearly so definite nor are the symptoms ever so pronounced as with cats, this being the case both with laurel camphor, and to a greater degree with borneol. It depends partly no doubt on irregularities in the rate of absorption, and partly on a lesser susceptibility of these animals to the poison. Small doses of borneol are without any apparent effects, while with doses of 2—6 grms. the animal may become simply depressed and inactive, may have epileptic seizures with a train of symptoms resembling those described in cats, or may be rapidly and completely paralysed, as in the two experiments described by Pellacani. The last condition is seen only when very large doses become rapidly absorbed. With laurel camphor convulsions are rarely absent in rabbits, but the attacks are milder and less frequent than in cats. Guinea-pigs (0.75—1 gm. borneol) behave exactly as rabbits do.

After the administration of laurel camphor to dogs Hoffmann, Wiedemann, and Pellacani observed epileptiform attacks of a more or less marked character, preceded by psychical disturbance. The last two investigators, however, also gave large doses without producing any marked effects. In man the same thing is observed. Alexander¹, who experimented on himself, experienced, after taking 40 grains, giddiness, great mental confusion and had one epileptic convulsion. He vomited most of the camphor under treatment, but suffered from tremors for some hours afterwards. Harley² quotes a number of recorded poisoning cases in which convulsions were a marked feature, but shows that considerable doses (up to 35 grains once, and 30 grs. thrice daily) may be given without producing more serious symptoms than giddiness and lethargy.

Even with very large doses (10 grms.) of borneol, I never observed convulsions in dogs. It was given in a bolus made up with mucilage, as an oily emulsion always caused severe diarrhoea.

Small doses of 1 to 2 grms. cause in medium sized dogs no symptoms.

¹ *Experimental Essays*, p. 127, 1767.

² *Practitioner*, II. 210, 1872.

With much larger doses the animal may remain quite unaffected, but it frequently exhibits great restlessness and unsteadiness of gait. The nose and ears become very hyperaemic from dilatation of the cutaneous vessels. There is no psychical excitement, but rather, as the intoxication proceeds, the animal shows a great tendency to lie down and fall asleep. Sensibility to external impressions is diminished, but the spinal reflexes are maintained nearly, if not quite, intact. The symptoms pass off in a few hours. The effects therefore are very similar to those of alcohol.

Menthol in 2—4 grm. doses produced similar symptoms of intoxication, but the effects were much more prolonged. It also can be given in considerable doses (4 grms.) to dogs without any observable effects following.

Action of Laurel Camphor and Borneol on the Nervous System.

From the foregoing description and experiments it is obvious that, in frogs, the part chiefly acted on by camphor is the nervous system. If we carefully analyse the order in which the various symptoms supervene, we can deduce with considerable accuracy the order in which the different parts become affected. Thus, the primary lethargy and dulness show early implication of the cerebrum. The loss of coordinating power, following shortly after, points to rapidly succeeding involvement of the optic lobes and cerebellum; while the next symptoms—inability to get off the back and cessation of respiration—prove that the paralysis has extended down to the medulla oblongata. Much later the spinal reflexes are abolished, and lastly the excitability of the motor nerves. Naturally from the very commencement of the poisoning all parts of the nervous system begin to be affected, but some succumb much later than others, and the order in which they finally surrender to the influence of the camphor is as stated above.

In mammalia the symptoms may be referred almost entirely to the encephalon, the cord being affected much less profoundly, while the motor nerves in every case retained their excitability to the end.

There are certain points to which I wish to draw special attention as regards the nervous system.

(1) In frogs, it is evident that in some cases the reflex power of the spinal cord is not quite abolished before the motor nerves become paralysed. The reflexes are always, however, very much depressed long before the motor nerves show any falling

off in their excitability, and there can be no doubt that the cord tends to be paralysed much sooner than the peripheral nerve terminations. This can be best shown by causing the frog to absorb rapidly a large quantity of camphor. For this purpose it is exposed to dense fumes obtained by heat, when the fine particles of camphor deposit on the skin and are so quickly absorbed that in a few minutes the animal lies quite flaccid. It exhibits no reflex even to the severest stimuli, but on exposing the sciatic nerves they are found to be readily excitable to a weak interrupted current: shortly after, they also become paralysed. Experiments made in this way with different kinds of camphor always gave the same results. The following may serve as an example.

12.17. Frog exposed to sublimed fumes of artificial borneol.

12.23. Quite paralysed; no reflex. Exposure continued till 12.27. There was then no reflex to mechanical, chemical or electrical stimulation of the skin.

One sciatic nerve exposed and stimulated with weak interrupted current, when the muscles of same leg contracted powerfully.

The frog was left under the funnel till 2 o'clock, when the sciatic nerves were found to be no longer excitable. The heart was then beating 9 per 30 secs., and the muscles were all quite excitable.

(2) The continuation of well-marked spinal reflexes in the frog long after voluntary movements have ceased. This has been fully described by Wiedemann. He seems to infer, however, that it is due to a preliminary stimulation of the cord, which only slowly passes into paralysis. Binz¹ and Grisar² state explicitly that a stage of stimulation precedes the depression (0.03 laurel camphor).

From my own observations I have formed the opinion that there is no preliminary stimulation of the spinal cord either in frogs or mammalia, but, on the contrary, a gradually deepening paralysis. When a frog begins to come under the influence of camphor the reflexes remain for some time undiminished, or may be even slightly greater than before. It is well known, however, that the latter condition occurs in frogs in which the connection between the brain and spinal cord has been severed, owing to the removal of the inhibitory influence exercised by Setschenow's centres. Camphor paralyses these centres (along with the rest of the brain) and throws them out of action very early in the poisoning, while the spinal cord is still comparatively unaffected, and in

¹ *Archiv f. expt. Path.* VIII., pp. 52 and 63, 1878.

² *Cbl. f. med. Wissensch.* 1874, 77.

this, it seems to me, lies the explanation of the increased reflex. That it is so appears to be proved by the following method of investigation. In frogs an incision was made through the atlanto-occipital membrane, and the brain destroyed above this. They were kept till next day, and only such were used as had well-marked spinal reflexes. They were then slowly exposed to camphor under a funnel, or small doses were given subcutaneously, and the reflexes carefully observed. In every case there was a gradual diminution from the beginning. Thus

- 12.6. Decapitated frog placed under laurel camphor funnel.
- 12.9. Hardly noticeable diminution of reflexes.
- 12.12. Slight diminution.
- 12.18. Very distinct diminution.
- 12.42. Skin reflexes quite gone: reflex to pinching with forceps marked.
- 1.15. No reflex to severest pinching.
Sciatic nerve quite excitable when stimulated at 140 mm. (1 Daniell cell and Du Bois induction apparatus).
- 1.50. No reflex. Sciatic nerve was now inexcitable. Heart exposed beats 18 in 30 sec.

In rabbits, Pellacani has shown that borneol acts to a certain extent as an antidote to strychnine, by diminishing the severity of the spasms and by raising the minimal lethal dose required. Such a method of experimentation, however, while proving that camphor depresses the spinal cord, does not shew the presence or absence of preliminary stimulation. To do this, it is necessary to use an animal in which the spinal cord has been divided, and which has survived until the reflexes have recovered their tone, as described by Goltz. By this means only can the influence of the brain on the cord be satisfactorily excluded.

Accordingly, in a young cat, the spinal cord was divided at the level of the third dorsal vertebra under ether. It made a good recovery and at the end of the third week was ready for experiment. A dose of 0.5 gm. borneol by the stomach had no appreciable effect on the reflexes, but when 1—1.5 gm. was given the reflexes posteriorly were decidedly diminished without any previous increase. The cat anteriorly had the ordinary symptoms of borneol poisoning, while posteriorly there was no trace of tremors.

This result is the contrary of what I had expected, as uninjured cats to which similar doses have been administered give a violent start and draw themselves together when tapped over the spine, simulating great

increase in the reflex excitability. Besides this, cats fully under the influence of borneol and insensible to the severest pain and in which the cord is palpably greatly depressed, start violently if suddenly tapped.

But in both cases the start must be due to some cause other than heightened excitability of the grey matter of the spinal cord, and is probably idio-muscular¹.

(3) The reflex function of the spinal cord is paralysed sooner than its power of conducting motor impulses. This may be most easily demonstrated by rapidly paralysing a frog with dense camphor fumes. When it is quite reflexless, the application of electrodes over the cord high up will still cause violent contraction of the leg muscles. In mammalia also, convulsions are present long after pricking with a pin, or even stimulation of a sensory nerve, have ceased to excite reflex action. The insensibility to pain is probably largely cerebral, as it closely resembles what occurs in alcoholic poisoning.

Flourens showed long ago that in animals under ether there exists a similar condition of the motor and reflex powers along with the general anaesthesia.

(4) Convulsions. The commonly accepted views with regard to the causation of the epileptic convulsions are those of Binz² and Wiedemann. The former states that they arise from the parts between the cerebrum and medulla oblongata, while the latter assumes that they are due to stimulation of the medulla oblongata itself. He explains their absence in the frog by the paralysis of the spinal cord and motor nerves which prevents their manifestation. In mammalia, on the other hand, the spinal cord and motor nerves are never fully paralysed, and hence the convulsions are able to manifest themselves to the very end. My own observations however lead to different conclusions, and point to the fact that in mammalia the epileptic condition is due to an action on the cortex. This view is founded on direct experiment, and is besides strongly supported by the non-occurrence of the convulsions in frogs. In these animals it is well known that stimulation of the higher parts of the brain with electricity does not cause convulsions, and that these are only induced when the current is applied so low down as the medulla. Even

¹ The more recent investigations into the cause of the patellar reflex tend to confirm this view, and to show that the jerk is essentially muscular in origin but influenced in various ways by the condition of the spinal cord.

² *Archiv f. expt. Path.*, v. 109, 1876.

then the convulsions are not epileptic in character. It is therefore impossible in frogs to produce convulsions by any stimulant which acts only on the higher centres. In mammalia, on the contrary, electric stimulation of the cortex causes irregular convulsion of an epileptiform character, and stimulation by means of a drug will no doubt do the same. These considerations explain the marked difference of symptoms observed in camphor poisoning in cold and warm blooded animals. But further proof is given by direct experiments on rabbits. These were made with the cooperation of Dr Ashdown, and as they opened up a wide field of investigation and are still being proceeded with, it will only be necessary to mention them briefly. We have always used laurel camphor, as it produces convulsions in rabbits with much greater certainty than borneol does. The animal was trephined and the cortex cerebri carefully removed. After some hours a full dose of laurel camphor was given by the stomach, when the rabbit showed great depression, unsteadiness of gait, &c. but never had convulsions. Control experiments were made at the same time with rabbits of similar size and with a similar dose, and in these the epileptic convulsions were always a prominent feature.

Action on the Heart and Circulation.

Frogs. The action of laurel camphor on the frog's heart has been studied by Heubner¹, Harnack and Witkowski², Wiedemann, Umpfenbach³, and Maki⁴, all of whom agree in ascribing to its influence a decrease in the rate with marked increase in the energy of the contractions.

With moderate doses of menthol Pellacani obtained similar results, but borneol he regards as occupying an altogether peculiar position with respect to its action on the heart. It is, according to him, a powerful cardiac poison, and even in comparatively small doses brings the frog's heart to a complete standstill within half an hour or even in a few minutes after administration (0·03 – 0·04 grm.). He also gives tracings from the isolated heart (Williams' apparatus), showing that the addition of borneol to the circulating blood causes rapid death

¹ *Archiv f. phys. Heilkunde*, xi. 1870.

² *Archiv f. expt. Path.*, v.

³ *Inaug. Diss.*, Erfurt, 1881.

⁴ Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. *Inaug. Diss.* Strassburg, 1884.

of the organ. These results I am unable to understand, except on the supposition that the borneol used was not pure. I have made a large number of experiments on the frog's heart with Borneo camphor, Ngai camphor, and borneol, and have invariably found their action to be exactly similar to that of laurel camphor. *Rana temporaria* was used. If the heart be exposed and the borneol given subcutaneously, there occurs in a few minutes slowing of the rate of contraction, along with an easily observed increase in the energy and completeness of the systole and a very full diastole. Nor is the heart rapidly killed, as Pellacani states, but continues beating powerfully for hours even if a large dose be given (0.03 grm.). With lethal doses, however, the systole gradually becomes less pronounced, and in time the heart stops in full diastole and greatly distended with blood. Mechanical or electrical stimulation does not then cause it to contract, the muscle being evidently poisoned.

In comparing the effects of equal quantities of the three kinds of borneol, it became evident that the artificial variety made from oil of turpentine was somewhat more poisonous than the other two, so far as the heart is concerned. Whether this is due to some slight impurity, or to its being really a more powerful muscle (cardiac) poison I am unable to say. This was the only respect in which any difference was observed in the action of the three bodies.

The following experiments show the action on the heart.

Frog. 30 grms.		
Time.	Heart in 30 secs.	Remarks.
12.8	22	
12.10	22	$\frac{1}{4}$ gr. (0.016 grm.) Borneo camphor in oil subcut.
12.18	22	
12.22	21	
12.26	21	Energy of contraction greater.
12.34	21	
12.40	19	Very full and regular.
12.58	19	
1.4	18	
1.24	17	
1.45	16	
2.0	15	Very full and regular.
2.30	14	

Time.	Heart in 30 secs.	Remarks.
3.30	13	Diastole occurs in 2 stages; the heart half dilates, makes a distinct pause and then dilates fully.
4.40	11	
5.30	11	Diastole same. Systole quite good. Action full and regular.
	Frog. 34 grms.	
11.26	19	
11.28	19	$\frac{1}{2}$ gr. (0.032 gm.) borneol from oil of turp. subcut. in almond oil.
11.32	18	
11.38	16	Contractions more energetic.
11.48	13	Very full and regular.
11.54	12	
12.0	12	
12.8	11	Action full and regular.
12.18	10	
12.28	9	
12.48	8	Regular. Diastole very full, systole is still good.
1.10	7	
2.10	6	Systole rather feeble, but heart's action still moderately good.
3.50	7	
5.45	4	Systole very feeble: heart almost in complete diastole.

With much smaller doses, such as 5—2 mgrms., the stage of increased energy lasts a long time and never passes into paralysis, as it does with large doses.

Previous administration of a small dose of atropine does not in any way affect the action of camphor on the frog's heart, which shows that the slowing is not due to the influence of the drug on the central nervous system, nor to a stimulation of the inhibitory terminations of the vagus in the heart.

Shortly after borneol has been given electric stimulation of the vagus is found to have completely lost its power of inhibiting the heart, stimulation of the sinus being also inoperative. This affords a further proof, if such were necessary after the results of the atropine

experiment, that the decrease in rate cannot be due to an irritation of the peripheral vagus fibres, which are in effect at least paralysed by the borneol.

Accepting Schmiedeberg's views that the heart contains inhibitory and motor ganglia, we are driven to the conclusion that the slowing is due either to an action on these ganglia, or on the heart muscle itself. The inhibitory ganglia are however thrown out of action by atropine, which paralyses the nerve connections between them and the motor ganglia.

Either, therefore, the motor ganglia are stimulated in such a manner that the nervous impulses emanating from them to the muscular fibres cause the beats to become slower and more powerful, or the heart muscle itself is directly stimulated. At present there is no reliable method of distinguishing between the two actions. The subject is one which has been greatly discussed, and still remains unsettled. Harnack and Witkowski deny that the vagus is paralysed, and have endeavoured to show that camphor, physostigmine and a number of other bodies stimulate the cardiac muscle directly to such an extent that vagus stimulation can no longer inhibit its action. They base their opinion chiefly on the fact that in a heart fully under the influence of physostigmine or camphor and on which vagus stimulation has no effect, the administration of a muscle poison such as copper or apomorphine restores the inhibitory power of the vagus by depressing the cardio-muscular energy. In endeavouring to repeat their experiments I found them unsatisfactory in several respects, but I am at present investigating the subject more fully.

The action of borneol on the isolated frog's heart was also studied by means of Williams' apparatus. This method is so well known¹ as to need no description, but I may mention that by regulating the outflow of the circulating fluid there may be obtained either a simple tracing of the cardiac beats, or a record of the pressure maintained by the heart expressed in millimetres of mercury. The circulating fluid used was defibrinated sheep's blood 1 part, normal saline solution 2 parts. The borneol was added as a saturated solution in normal saline.

Using the first method the observations made on the heart *in situ* were confirmed, viz.—the beats became less frequent while their amplitude was greatly increased, (Fig. 1). If the circulating fluid

¹ Cf. Williams, *Archiv f. expt. Path.* XIII. 1. Harnack und Hafemann, *Ibid.* XVII. 159. Maki, *Inaug. Diss.* Strassburg, 1884.

Fig. 1. Williams' Apparatus. Effects of Borneo Camphor on isolated frog's heart. Circulating fluid = Blood 33 c.c. Saline sol. 33 c.c. Sat. sol. of Borneo. Camphor in Saline 33 c.c.

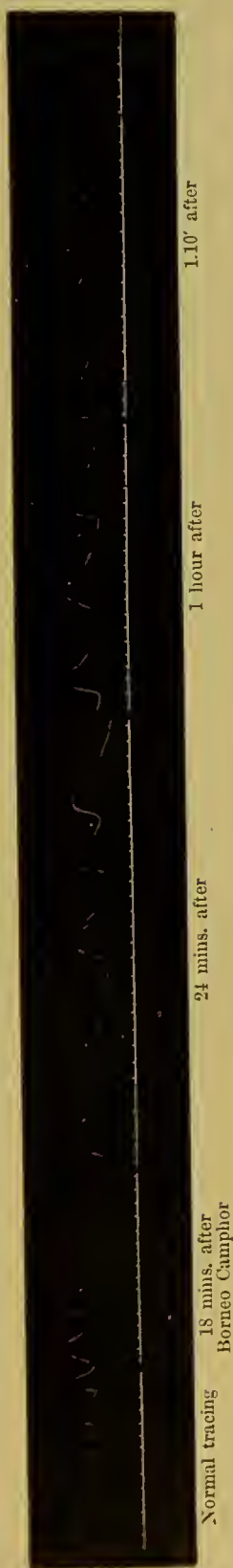
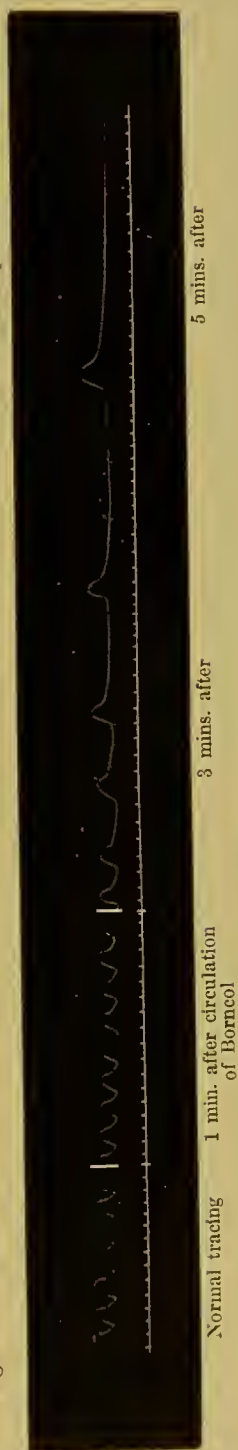


Fig. 2. Effects of Toxic dose Borneol. Circulating fluid = Blood 33 c.c. Sol. of Artificial Borneol in Saline 66 c.c.



contained too large a proportion of borneol the heart was rapidly killed in diastole (Fig. 2). Here also it was found that the solution of artificial borneol was much more toxic than the Borneo camphor solution.

Using the second method of recording by means of Williams' apparatus, the increase in blood pressure is shown in the two following tables.

$$\text{Circulating fluid} = \begin{cases} \text{Sheep's blood} & 33 \text{ e.e.} \\ \text{Saline sol.} & 57 \text{ e.e.} \\ \text{Sol. artif. borneol in saline} & 10 \text{ e.e.} \end{cases}$$

Time.	Mean press. in mm. Hg.	Heart in 30 secs.	Remarks.
2.30	18	14	
2.50	18	14	
2.52	—	—	Borneol circulated.
2.58	21	12	
3.0	24	12	
3.5	26	13	
3.8	28	12	
3.11	27	12	
3.25	29	12	
3.32	29	13	
3.50	31	12	
3.54	30	12	Heart acting quite well. No symptoms of commencing failure.
Experiment stopped.			

Circulating fluid same.

12.50	41	18	
12.55	38	18	
12.59	41	18	Borneol circulated.
1.4	48	16	
1.8	49	14	
1.14	46	14	
1.17	43	14	
1.30	46	14	

The outflow was then relaxed, and a simple tracing taken, when the beats were found to be quite regular and very ample. Experiment then stopped.

Mammalia. Wiedemann found that after the administration of laurel camphor to rabbits and cats, there took place constantly a series of periodic rises of blood pressure, each rise being quickly followed by a return to the normal. After division of the spinal cord these were not observed, and hence he concludes that the rises are due to a series of convulsive discharges from the vasomotor centre in the medulla, whereby contraction of the arterioles is brought about. After section of the vagi the blood pressure invariably fell, but he is unable to explain this in any way. No direct stimulant effect on the heart muscle was made out.

Maki using chloralised animals, so as to exclude any action on the vasomotor centre, found that laurel camphor raised the blood pressure, and hence concludes that it is a stimulant to the muscle substance.

With borneol, Pellacani obtained a marked and rapid fall in the blood pressure and pulse rate of cats. The doses which he used (3 grms.) were undoubtedly very much too large for the purpose, being sufficient to produce great paralysis and collapse within a very short time.

With menthol (2—3 grms.) he obtained the same series of periodic rises as Wiedemann did with laurel camphor.

My experiments were made with borneol and menthol but in much smaller doses than the above and with somewhat different results. The influence of borneol (1 grm.) on the mean blood pressure was found not to be constant. In some experiments there was a gradual slight fall (with larger doses a rapid and large fall), while in others the periodic rises occurred, but in no case frequently. The heart always remained strong and regular, while the pulse rate either rose or fell slightly. The vagus never lost its power of inhibiting the heart.

With menthol I always got a slight fall with 1 gramme doses, preceded in some cases by a rise. Here also the pulse rate sometimes increased and sometimes diminished. In the intact animal however (vide supra) menthol invariably caused an increase in pulse rate.

The following tables show the effects on the blood pressure, of doses sufficient only, in the first instance, to cause slight intoxication.

Cat. 2260 grms.

Time.	Blood press. in mm. merc.	Pulse in 10 secs.	Time.	Blood press. in mm. merc.	Pulse in 10 secs.
11.32	138	40	12.8	130	41
11.34	140	40	12.10	116	41
11.35	134	41	12.14	110	41
11.36 1 gm. borneol in oil by stomach.			12.20	108	40
11.37	137	42	12.27	104	40
11.38	145	40	12.32	106	40
11.40	136	38	12.38	96	40
11.44	129	35	vagi cut.		
11.45	136	36	12.40	122	39
11.50	130	39	left vagus stim.	82	28
11.54	125	38	12.44	127	38
11.58	126	40	12.46	112	38
12.2	124	39	left vagus stim.	80	21
12.5	136	41	12.54	108	38
12.6	122	40	left vagus stim.	92	33
12.7 1 gm. borneol in oil by stomach.			12.56	108	38
			Experiment stopped.		

Cat. 2400 grms.

Time.	Blood press. in mm. merc.	Pulse in 10 secs.	Time.	Blood press. in mm. merc.	Pulse in 10 secs.
11.55	121	34	12.40	122	39
11.58	115	35	12.46	115	39
12.1	119	36	12.50	120	39
12.3	114	36	12.54	128	39
1 gm. Borneo camphor in oil by stomach.			1 gm. Borneo camphor in oil by stomach.		
12.5	123	38	12.56	120	39
12.8	126	39	12.59	111	39
12.12	122	40	1.0	102	36
12.15	137	38	1.3	99	37
12.15 $\frac{1}{2}$	156	40	1.5	104	36
12.16	149	40	1.6	122	36
12.17	143	38	1.8	120	36
12.18	134	38	1.12	108	35
12.21	132	39	1.20	106	32
12.23	118	39	1.24	103	32
12.27	127	38	Experiment stopped.		
12.34	120	40			

In the first experiment the pressure fell slightly after one gramme, and rapidly after two, while in the second experiment periodic rises are observed, accompanied by a general gradual fall. The effect on the pulse rate was inconstant.

It is unnecessary to give examples of the menthol experiments at length as they resemble the above exactly. One gramme in oil by the stomach caused the pressure to fall from 158 to 128 within an hour, and rapidly to 90 on repeating the dose. A rise was only seen in one case.

Action on the blood-vessels. The action on the peripheral blood-vessels was studied by circulating blood through isolated organs kept at the normal body temperature, when it was found that the presence of borneol caused great vascular dilatation. The following experiment shows the amount of increase in outflow.

Organ used. One horn of sheep's uterus. Inflow cannula in uterine artery, outflow cannula in uterine vein.

0.3 gm. Borneo camphor shaken up with 200 c.c. defibrinated sheep's blood and filtered.

Before camphor outflow averaged 9 drops per minute			
3 mins. after circ. of camphor blood =	30	„	
6 „ „	33	„	
9 „ „	40	„	
12 „ „	42	„	
15 „ „	47	„	
18 „ „	52	„	
21 „ „	57	„	
24 „ „	60	„	
27 „ „	51	„	
30 „ „	51	„	
33 „ „	45	„	
36 „ „	47	„	
42 „ „	42	„	
45 „ „	44	„	

Kobert has shown that oil of peppermint also greatly dilates the blood-vessels in isolated organs.

From the different experimental results obtained it seems that after the administration of all these substances in moderate dose, the blood pressure may be affected in two ways: (1) it may fall gradually, or (2) may show periodic rises, the heart in both cases maintaining a vigorous and regular beat. When large doses are given the blood pressure falls markedly and rapidly.

In the first case there probably occurs dilatation of blood-vessels and a consequent fall of blood pressure, but these lead to a fuller action of the heart, and a vigorous stimulation of the circulation. From the

results of the experiments on the isolated frog's heart (where the vessels are excluded) I think we may safely assume that in addition the heart muscle is stimulated either directly or through its ganglia, but that the vascular dilatation in mammalia prevents this from raising the blood pressure. In deeply chloralized animals I was unable to get a rise of blood pressure with Borneo camphor. Maki indeed got such a rise with laurel camphor, but Wiedemann, who relaxed the vascular tone by dividing the cervical spinal cord, failed to get it, results which apparently contradict each other. If there does occur in mammalia a direct stimulant action on the heart, such as is seen in frogs, it is very difficult to demonstrate, and unless we assume Maki's results as correct, we can only infer such a stimulation from a study of the amphibian heart.

The dilatation of the blood-vessels is brought about certainly by a peripheral action, but partly also no doubt by a central action on the vasomotor centre, which shares in the general cerebral paralysis. It is most probable also that the rapid fall, seen after large doses, is due chiefly to the latter cause, as we see the same thing after large doses of alcohol.

It is more difficult to account for the periodic increases in blood pressure. As has been seen, at least with borneol and menthol, they are frequently absent, and this is naturally a great bar to the investigation of their causation. In the case of laurel camphor Wiedemann explains their occurrence by assuming that the vasomotor centre shares in the general epileptic condition, and brings about periodic narrowings of the arterioles. This at first sight looks probable enough, but with menthol Pellacani got similar well marked periodic rises, although (with much smaller doses however) I did not, and in this case the theory of spasmodic stimulation of the vasomotor centre is hardly admissible, as the animal has no epileptic seizures and is simply stupidly drunk.

A possible explanation is that camphor and its metabolic products (which form very rapidly) are circulating in the blood in ever varying proportions, and according as one or other is in the ascendant do we get different effects. The whole matter is one which would require a special investigation to elucidate it thoroughly, but the insolubility of camphor in indifferent menstrua throws great difficulties in the way. It has to be given dissolved in oil either subcutaneously or by the mouth, the absorption is always slow and very irregular, and in a given case one can never be certain how much is actually in the circulation.

Respiration. The respiration is always very much slowed from the

first. In cats it falls in about a quarter of an hour from 36 per min. to 26 and after that to 16 or even 10, at which it remains. In rabbits also the rate very rapidly falls until it reaches about a third of its normal frequency.

Action on muscle. With ordinary doses in frogs the muscles are unaffected, but when the frog has been exposed for some time to sublimed fumes the muscular irritability is very noticeably diminished. In mammalia no action on the muscles is observable.

Action on the blood. It has been shown by Binz and his pupils that most essential oils increase the number of white blood corpuscles. Borneo camphor is an exception to this however.

I made a number of experiments on myself and on friends, using doses up to 10 grains by the mouth, but the results were invariably negative. Gower's haemocytometer was used for the enumeration.

Glycosuria. The occurrence of sugar in the urine in camphor poisoning has never been previously noted. This excites the less surprise as it is by no means constant, and in my experience occurs only in cases in which convulsions are a marked feature. Thus I never found it in dogs after borneol or menthol, although possibly 50 or 60 examinations of the urine were made, nor in other animals which got either too small or too large a dose to develop the convulsive stage fully. It was also absent in menthol poisoning, as were convulsions (4 observations, cats).

It is quite possible however that with an extended series of observations glucose might be found in the urine of animals poisoned with menthol, as it seems to occur pretty frequently after the administration of substances which are excreted in combination with glycuronic acid. It has been observed in such cases quite apart from convulsions, as v. Mering and Thierfelder¹ found it in the urine of a dog after administration of 10 c.c. dimethyl-ethyl-carbinol, a body which is excreted in combination with glycuronic acid. The dog showed symptoms similar to those of alcoholic intoxication and had no convulsions. In another case (man 9 c.c. in 24 hrs.) no glucose was present in urine.

In fasting rabbits also, Thierfelder² after the same substance found glucose excreted, but by no means in every case.

Its occurrence in such cases must therefore be regarded as inconstant, and dependent on the energy with which oxidation processes are going on in the organism.

¹ *Zeitsch. f. phys. Chemie*, ix. 511, 1885.

² *Zeitsch. f. phys. Chemie*, x. 161, 1886.

My attention was first drawn to the glycosuria by observing that the urine of certain animals which had received somewhat large doses of laurel or borneol camphors reduced Fehling's solution very markedly. This I at first attributed to the metabolic products of camphor which are found in the urine, but camphoglycuronic acid does not reduce Fehling's solution¹ although one of its decomposition products—glycuronic acid—does. The latter is only obtained from the former by prolonged digestion with dilute mineral acids, and is not present in the urine when voided, nor does it ferment with yeast. Besides, other urines which contained large quantities of the metabolic bodies had no power of reducing copper salts or of undergoing fermentation.

Those urines which reduced the Fehling's solution were found to ferment violently with yeast over mercury and to give off large quantities of carbonic acid gas. They also gave the other well-known tests for sugar. I cite below several of the cases in which glycosuria was present.

Cat. 2310 grms. Got 1·5 gm. laurel camphor in oil subcutaneously. Had several epileptic convulsions and 7 hrs. later passed urine which reduced Fehling's solution and fermented with yeast. The gas given off was absorbed at once by caustic potash solution. It died in 23 hrs. The urine in the bladder was light straw colour, sp. gr. 1·018, and also on application of same tests was found to contain glucose.

Cat. 3031 grms. Got 2 grms. Borneo camphor in emulsion by stomach. It had the usual symptoms and died in 25 hrs. Urine in bladder contained no albumen, reduced Fehling's solution and fermented over yeast.

Rabbit. 1380 grms. Got 0·8 gm. laurel camphor in oil subcut. Had many slight epileptic convulsions: 5½ hrs. after, the expressed urine contained glucose. Rabbit recovered and was perfectly well next day.

Rabbit. 930 grms. Got 2·5 grms. borneol in oil by stomach. It had clonic but no tonic convulsions. 3 hrs. after, the expressed urine contained sugar; also 5 hrs. after. 10 hrs. after the rabbit had considerably recovered, there being only some depression and unsteadiness of gait. Its urine then contained no sugar.

Temperature. Binz found that comparatively small doses of laurel camphor (0·09—0·2) reduced the temperature considerably both in normal and febrile rabbits.

¹ Schmiedeberg and Meyer. *Zeitsch. f. phys. Chemie*, iii. 422, 1879.

In repeating his experiments even with much larger doses I did not obtain such invariable results. In some instances the temperature was lowered, while in others it remained quite unaffected. As has been previously stated this is due partly to differences in absorption, and partly to differences in the rate of metabolism. It was easily observed that a distinct fall occurred only in those animals in which general symptoms of depression or slight convulsions were present. Medium sized rabbits were used, the camphor was given subcutaneously, and the temperature was measured every quarter-hour in the rectum with the usual precautions; 0.5 and 1 gm. were in two cases quite without effect. In other two cases 0.4 and 0.8 gm. reduced the temperature as follows:

I.		II.	
Time.	Fahr.	Time.	Fahr.
11.15	103°·1	11.15	102°·9
11.30	103·6	11.45	102·2
11.45	103·4	12.30	102·1 0·8 gm. laurel camphor.
12.0	103·4		
1.0	103·2 0·4 gm. laurel camphor.	12.45	101·7 quiet and depressed.
		1.0	100·8
1.15	102·7	1.15	100
1.30	101·7 dull and depressed.	1.30	98·8
1.45	101·0	1.45	98·4 convulsion.
2.0	100·2 had slight convulsion.	2.0	98·2 convulsion.
2.30	100·4	2.30	97·6
3.0	100·8	3.0	97 has had frequent convulsions.
4.0	101·2		
5.15	101·6	3.30	97·4
5.45	102	4.0	97·6
6.15	102·4	4.30	97·4 convulsions.
8.20	104	5.15	98·6
9.15	104	5.45	98
		6.15	97·6 convulsions still.
		8.20	102·1 much recovered.
		9.15	102·2

When borneol was given the same variableness in the results was seen. Small doses (0.5 gm.) were always without effect, while larger doses (2 grms.) might have no effect, might reduce temperature slightly or might reduce it in a remarkable degree.

Rabbit. 927 grms.		
Time.	Fahr.	
12.15	102°	
12.18	—	2.5 grms. borneol by stomach.
12.48	102	
1.18	100.6	
2.0	97	
2.45	95.5	
3.15	94.5	
3.45	94.2	
4.15	94	
4.45	93.2	
6.15	91.4	
7.30	89.8	
10.0	91	
11.0	94.4	
Next day 10.0	101	

The animal had convulsions, passed through the ordinary symptoms, and next day had quite recovered.

In another case where death occurred after 3 grms. the temperature fell from 99° to 80°.

In cats the fall was never considerable unless great collapse were present, while in dogs it was never more than a few tenths of 1° F. As regards the cause of the fall in temperature three factors come into play. The dilatation of cutaneous vessels must increase the radiation of heat from the body, while in cases where the general symptoms are extreme, the state of collapse and consequent interference with the chemical processes going on in the body will be a powerful agent in preventing its production. To the latter cause is probably to be ascribed the great fall observed in some cases.

Besides these, the conjugation of campherol with glycuronic acid will have some effect, especially when large doses are given. Glycuronic acid ($C_{10}H_6O_7$) is a product of the commencing oxidation of glucose, and readily breaks up further into carbonic acid and water, its oxidation being of course a source of heat. When it combines with campherol it is rapidly excreted without further oxidation occurring, and is lost to the body as a heat producer.

Its close chemical relationship to glucose probably explains, in some way yet to be demonstrated, the frequent appearance of the latter body in the urine.

It is evident that laurel camphor ($C_{10}H_{16}O$), borneol ($C_{10}H_{18}O$) and menthol ($C_{10}H_{20}O$) form a group of substances very closely allied to each other in physiological action. To these may be added monobromide of camphor¹ ($C_{10}H_{15}OBr$), a derivative of laurel camphor, the action of which seems to resemble that of borneol more nearly than that of the other two bodies, and there can be no doubt that if other derivatives were investigated they would be found to have somewhat similar actions. They are all closely related to the alcohol group in their physiological effects, menthol approaching the latter most nearly, but as the number of hydrogen atoms diminishes we get an increased tendency to produce convulsions of cerebral origin.

Camphor and the essential oils have long been used therapeutically in conditions of increased spinal excitability, and the results of pharmacological investigation fully confirm their value in such cases.

As cardiac stimulants their *modus operandi* seems to be closely related to that of alcohol. It is not quite identical, however, as Kobert² has shown that ethylic alcohol has practically no effect in dilating peripheral vessels, while we have seen above that borneol and menthol are very powerful in this respect. It must be remembered, however, that we do not use pure alcohol therapeutically, and that the various wines and spirits contain different ethers in sufficient quantity to dilate the blood-vessels and so make up for this deficiency. This being the case, the action of the camphor group and of the ordinary alcoholic stimulants on the circulation is probably identical.

Borneol can be manufactured in large amount from oil of turpentine, but whether it would have any advantages over laurel camphor as a therapeutic agent can only be determined by long clinical experience. It is certainly a less irritating substance locally, and could be given in much larger doses than the latter without causing untoward cerebral symptoms.

In conclusion, my thanks are due to Messrs Clarke, Hill, Holmes Howards and Sons, and Jackson for their kindness in supplying me with material to carry on the investigation.

The blood pressure experiments were made in the laboratory of the Royal College of Physicians, Edinburgh.

¹ Bourneville. *Practitioner*, II. 112, 1874, and Pellacani, *loc. cit.*

² *Archiv f. expt. Path.* XXII, 77, 1887.

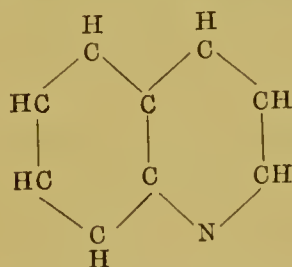
THE PHYSIOLOGICAL ACTION OF QUINOLINE, ISO-QUINOLINE AND SOME OF THEIR DERIVATIVES.

BY RALPH STOCKMAN, M.D., F.R.C.P.E.

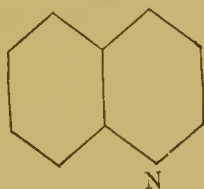
(From the College of Physicians' Laboratory, Edinburgh.)

IN quinoline, isoquinoline, and certain of their immediate derivatives, one has a number of isomeric alkaloids of nearly similar constitution, but having certain of their atoms or radicals differently placed in relation to each other. It occurred to me that it would be of interest to ascertain whether those slight differences in chemical constitution exert any appreciable influence on the physiological action of the bodies in question, more especially as a number of complex alkaloids (such as quinine, cinchonine, strychnine, morphine) are thought to be derived from quinoline, while recently it has been proved that others (such as berberine, narcotine, papaverine and hydrastine) are derived from isoquinoline.

Quinoline (C_9H_7N) has the following constitution :

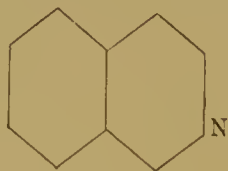


but for convenience it is often expressed thus ;



it being understood that CH or C are attached at the unoccupied points of the rings.

Isoquinoline is isomeric with it, the only difference being that the atom of nitrogen occupies a different position.

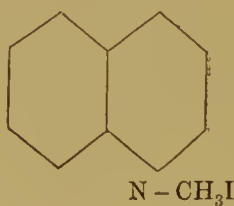


The action of quinoline has often been investigated. It is a strong antiseptic and antipyretic, and depresses the central nervous system. I made comparative experiments with it and with isoquinoline on frogs and rabbits, and found that there was no appreciable difference in the action of the two bodies. That is to say, $2\frac{1}{2}$ milligrams of the tartrate of either alkaloid was sufficient to cause marked depression of the spinal cord in frogs, the animals recovering after some hours. Larger doses depressed both brain and cord, this being succeeded by very slight exaggeration of reflexes. The heart and motor nerves are only affected by very large doses.

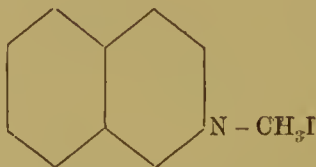
In rabbits about 3 decigrams of either tartrate given subcutaneously slowed the respiration somewhat and produced usually a trifling fall of temperature; but 1 to $1\frac{1}{2}$ grams caused more or less collapse, marked depression of the nervous system, and a very great fall of temperature. The respiration was greatly slowed, and the heart markedly so.

I could detect no difference, either qualitative or quantitative, in the actions of the two substances.

Quinoline methiodide



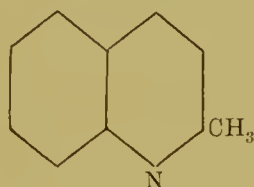
and isoquinoline methiodide



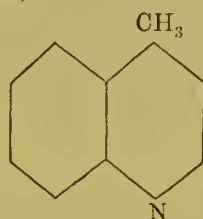
were also found to exactly resemble each other in physiological action. They are made by simply adding on iodide of methyl to the original molecule, and like all such addition products they retain essentially the same action as the alkaloids from which they are derived, but have a

much more paralysing action on the terminations of motor nerves¹. In doses 5 milligrams cause marked depression of the spinal cord followed by increased reflexes, larger doses have a more or less marked paralysing action on the terminations of motor nerves and this masks the other symptoms somewhat. In rabbits 3—5 decigrams cause death from paralysis of motor nerves, but there is considerable general collapse and fall of temperature.

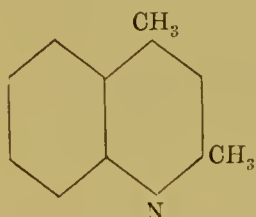
I have also examined the physiological action of *quinaldine* (α -methylquinoline),



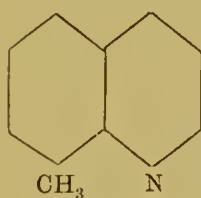
of *lepidine* (γ -methylquinoline),



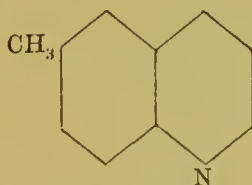
of α - γ -dimethylquinoline,



of *orthotoluquinoline*,



and of *paratoluquinoline*,



¹ Stockman and Dott. *Proc. Roy. Soc. Edin.* 1889-90, and *Brit. Med. Journ.* 1, 1891.

Tartrate of quinaldine has, on frogs and rabbits, an action similar to that of quinoline or isoquinoline, but it is somewhat less active. The dimethylquinoline is still less active, and therefore it would appear that the substitution of methyl radicals for hydrogen atoms in quinoline weakens its depressing action on the nervous system.

With the other substances observations were made on frogs only, the sulphates, which are fine white crystalline salts, being used. Their actions seemed similar in every respect to that of quinaldine.

It is evident, therefore, that in the quinoline molecule, the position of the nitrogen atom, or of the radical methyl does not exert any appreciable influence on the physiological action of these substances, and further that the substitution of CH_3 for H only slightly alters its action, and that only in degree not in kind. It is improbable also that the derivation of a more complex alkaloid from quinoline or isoquinoline respectively is in any way a factor which determines its action, seeing that these two substances have exactly similar actions. All the substances used were chemically pure. Some of them were kindly given me by Professor Perkin, of Manchester, some I made myself, others were bought.

THE ACTION OF ARSENIC ON THE BONE-MARROW
AND BLOOD. BY RALPH STOCKMAN, M.D., F.R.C.P.E.
AND E. D. W. GREIG, M.B. Plate V.

Reprinted from the Journal of Physiology.

Vol. XXIII. No. 5, Dec. 30, 1898.

c

[*Reprinted from the Journal of Physiology.*
Vol. XXIII. No. 5, Dec. 30, 1898.]

THE ACTION OF ARSENIC ON THE BONE-MARROW
AND BLOOD¹. BY RALPH STOCKMAN, M.D., F.R.C.P.E.,
Professor of Materia Medica, University of Glasgow, AND E. D.
W. GREIG, M.B., *Assistant to the Professor of Pathology,*
University College, London. (Plate V.)

(*From the Laboratory of the Royal College of Physicians
of Edinburgh.*)

ARSENIC is known to have a remarkable effect in increasing the number of red blood corpuscles in some cases of pernicious anæmia, of leukæmia, and of lymphadenoma, although not infrequently in these diseases the blood condition is not perceptibly improved by its administration. In malarial anæmia also its hæmatinic value cannot be doubted, although its mode of action remains obscure. In chlorotic anæmia it is very commonly given along with iron in the belief that it hastens and improves corpuscle formation, yet cases treated with arsenic *alone* do not show any signs of improvement in the blood condition or otherwise². In health also it is incapable of increasing the number of red corpuscles above the physiological maximum, but this is equally true of all other tonic or dietetic measures, and *à priori*, therefore, one would not expect it to do so. So far as we have been able to discover, no experimental or other attempt has been made to explain the effects of arsenic on blood-corpuscle formation in those diseases in which it has proved of value clinically, and it was in the hope of obtaining some information in this direction that we undertook the present research. Our observations were made on young and adult rabbits, and on young dogs, the arsenic being given in small doses over long periods.

¹ The expenses of this research were defrayed by a grant from the British Medical Association.

² Cp. Stockman, *B. M. J.*, 1893.

Observations on Rabbits.

Five young healthy rabbits were taken from the same litter, and when they were between three and four weeks old, arsenic in small doses was administered daily to three of them, while the other two were kept for purposes of comparison. A 1 per cent. solution of arsenious acid made up with water and sodium carbonate was used, so that actually arsenite of sodium was the form in which it was administered. The solution was given hypodermically. The blood was examined almost daily with the Thoma-Zeiss hæmacytometer and von Fleischl's hæmoglobinometer.

OBSERVATION I. Duration 68 days.

Days	1—8.	Control of blood examination. During this time the red corpuscles were found to range between 5,397,000 and 5,712,000 per cub. mm. The hæmoglobin kept constant at 60 per cent.	
„	9—20.	1/50 grain arsenious acid daily.	
„	20—25.	1/33 „ „	
„	26—37.	1/25 „ „	
„	38—42.	1/16—1/11 „ „	
„	43—68.	1/10 „ „	

On the 68th day it showed symptoms of paralysis (apparently from arsenical neuritis) and was killed. It had remained up to this time in perfect health, and its weight had increased from 535 to 840 grms. In the same time the weight of the control rabbit had risen from 370 to 800 grms., while its blood remained practically constant as regards corpuscles and hæmoglobin.

During the whole time of the arsenic administration no change took place in the number of red or white corpuscles nor in the amount of hæmoglobin, nor were any morphological changes observed in the cellular elements, although the blood was frequently examined both fresh and in films variously stained. On post-mortem examination no changes were found in any of the organs except the bone-marrow. (The cord and peripheral nerves were not examined microscopically however.) In all the bones the marrow was strikingly and quite distinctly of a deeper red colour than in the case of the control which had received no arsenic, and which was killed at the same time. The bone-marrow was fixed immediately in corrosive sublimate solution, hardened in alcohol, and then cut in paraffin. Numerous serial sections were made, and stained with hæmatoxylin and eosin, or with methyl-blue and eosin. The marrow from the control rabbit was treated in the same way.

OBSERVATION II. Duration 43 days.

Days 1—2. Control of blood examination. Red corpuscles 5,568,000 per cub. mm. Hæmoglobin 58 per cent.
 „ 3—43. 1/50—1/14 grain arsenious acid daily.

It died on the 43rd day with symptoms of paralysis. During all this time the corpuscles and hæmoglobin remained practically constant; the weight rose from 590 to 740 grms. and its health appeared perfectly good. The bone-marrow was much deeper in colour than in ordinary rabbits; it was preserved and examined as in Obs. I.

OBSERVATION III. Duration 82 days.

Days 1—3. Control of blood examination. Red corpuscles 5,360,000 to 5,600,000 per cub. mm. Hæmoglobin 65 per cent.
 „ 4—82. 1/50—1/12 grain arsenious acid daily.

All this time the rabbit remained in perfectly good health, and its weight increased from 520 to 820 grms. It was killed on the 83rd day, as was also one of the control rabbits, the weight of which had increased from 662 to 800 grms. On post-mortem examination both were found perfectly healthy in all respects, but the arsenic rabbit had bone-marrow of a much deeper colour than the other. The marrow from both was prepared and examined as before.

OBSERVATION IV. Duration 9 days.

This experiment was made on a young rabbit about 6 weeks old.

Days 1—2. Examination of blood.
 „ 3—9. 1/20 grain arsenious acid daily.

On the 9th day it died in complete paralysis, which came on suddenly. Its weight had increased from 415 to 430 grms., but no alteration whatever was observable in the blood. The bone-marrow of a much deeper colour than is usual.

The only changes which we observed, therefore, under the influence of arsenic were confined to the bone-marrow, the red-marrow being in every case increased in amount. We found no alteration in any of the viscera, nor in the corpuscles and hæmoglobin. The greatly increased formation of bone observed by Gies¹ in young rabbits under small doses of arsenic was not present in our animals, but his control animals in some cases showed a similar condition, and altogether it does not appear

¹ *Archiv f. expt. Path.* VIII. 1878.

to be a very constant effect. We are of opinion, however, that the new bone became somewhat more dense in the rabbits which received arsenic as compared with those which did not. The increase in weight and growth was practically at the same rate whether the rabbits got arsenic or not. We observed no fatty degeneration such as occurs in fatal poisoning with large doses of arsenic, nor was there any special increase of fatty or connective tissue anywhere.

Description of the Bone-marrow. The structure of normal bone-marrow from a young rabbit is shown in Figs. I. and III., under a low and higher power of the microscope respectively. It is made up of numerous large fat cells, very few capillaries, and ordinary nucleated marrow cells with a few red blood corpuscles free among them. An occasional large myelocyte is seen and a few eosinophil cells. Figs. II. and IV. show the appearance of the marrow in our rabbits which received arsenic. The difference is extremely striking, especially in the great increase in the number and size of the capillary vessels, which are distended with red blood corpuscles. There is also a much larger number of red corpuscles free among the marrow cells. The fat cells are much smaller and have to a large extent disappeared. The marrow cells also are greatly increased in number and are more closely packed together, this being allowed by the great diminution in the amount of fat. Under a higher power the fat cells which remain are seen to be small, and have an atrophied look. The large marrow cells in many instances contain bodies which seem to be red blood corpuscles, and several eosinophil cells are present in the field.

Stated shortly the marrow presents the following changes—greatly increased vascularity, a great diminution of fat, and a greatly increased number of marrow cells. The whole appearance denotes a general stimulation and increased function in the bone-marrow.

OBSERVATION V. Adult Rabbit. Duration 145 days.

Days 1—20. Control of blood examination. Red corpuscles 5,587,000 to 6,176,000 per cub. mm. Hæmoglobin 60—69 per cent.

„ 21—75. $1/25$ to $1/9$ grain arsenious acid daily.

„ 76—145. $1/9$ „ „

During this time its weight increased from 1950 to 1970 grms., it remained in good health, and the corpuscles and hæmoglobin kept within the original limits. There was no morphological change in the blood. The rabbit was killed at the same time as a control animal which had been kept under the same conditions. The organs of both were healthy.

In the arsenic rabbit the bone-marrow was somewhat more red than in the control, but the difference was not so marked as in the young animals. On microscopic examination, however, the same changes were seen as in the others, and are shown by comparing Figs. V. and VI. The changes are not so decided as in younger animals, but the increase in the blood supply and in the number of marrow cells and the decrease in the amount of fat are quite unmistakable. There is, in short, here also, evidence of very considerable stimulation of the marrow.

Observations on Dogs.

Five puppies were taken from the same litter of small terriers, and when five weeks old the arsenic was given to three of them daily by the mouth in milk.

OBSERVATION I. Duration 82 days. Red corpuscles 3,424,000 per cub. mm. Hæmoglobin 50 per cent.

Days	1—66.	1/50 to 1/5	grain arsenious acid daily.
	„ 66—82.	1/5	„ „

It remained in good health and when killed all its organs were found to be healthy. The bone-marrow was slightly more red than in the control puppy. Its weight increased from 1195 to 2160 grms., and the corpuscles and hæmoglobin to 5,670,000 and 60 per cent. respectively. In the control the corpuscles and hæmoglobin had increased during this time from 4,048,000 and 45 per cent. to 6,090,000 and 60 per cent., and the weight from 945 to 2395 grms.

OBSERVATION II. Another of the dogs showed exactly the same conditions under arsenic and therefore we omit details, as the time and doses were almost exactly similar.

OBSERVATION III. Duration 112 days.

This dog got almost the same doses as in Obs. I. Its corpuscles and hæmoglobin increased from 3,080,000 and 45 per cent. to 5,660,000 and 60 per cent.; its weight from 835 to 1350 grms. In the control pup the corpuscles and hæmoglobin rose from 3,792,000 and 45 per cent. to 5,776,000 and 60 per cent.

Arsenic, therefore, in young healthy dogs cannot be said to have affected the red corpuscles and hæmoglobin, nor to have increased the body-weight, as compared with young dogs at the same age and growing rapidly. On microscopic examination the only change seen in the

bone-marrow of the arsenic dogs was a slight increase in the number and prominence of the capillary blood-vessels.

The changes in the bone-marrow of the dogs were much less marked than in the rabbits, and this may be due to the fact that the arsenic was given subcutaneously in the latter and by the mouth in the former. But it may depend on the animal rather than on the mode of administration. In this connection it is worthy of remark that in young rabbits no increase of the red corpuscles or hæmoglobin took place whether arsenic was given or not, but in young, growing dogs a great increase occurred both in the arsenic and non-arsenic animals. No other changes were visible in any of the viscera, and only very slightly in the bones.

CONCLUSIONS.

It is evident that in healthy animals arsenic does not increase the number of red or white corpuscles, nor the amount of hæmoglobin. This, however, is capable of being interpreted in two widely different ways: (1) The arsenic may stimulate the formation of red blood corpuscles, but there may occur simultaneously a corresponding increase in their breaking down, so as to keep the number present in the blood at a constant quantity. We found no evidence of increased breaking down so far as any increase of iron pigment could be detected in the liver, spleen, or other viscera. (2) *In health* there may be no increased formation of corpuscles under the action of arsenic. As before remarked it seems to be impossible by any method of treatment to increase the number of red corpuscles in health beyond their physiological maximum. A limit is apparently set, but by what physiological mechanism in the organism it is impossible to say in the present state of our knowledge. As iron, good food, tonics, and other means (except high altitude) all fail to increase the richness of the blood in corpuscles and hæmoglobin, it need not astonish us that arsenic also fails in health.

As regards its action as a hæmatinic in pernicious anæmia and other morbid conditions, our experiments point very conclusively to a stimulation of the bone-marrow. In these cases, however, although it may increase the number of blood corpuscles, it does not, so far as we can see, affect the real cause of the disease and therefore must be considered as a purely symptomatic method of treatment.

PLATE V.

1. Normal bone-marrow from upper end of femur of young rabbit, $\times 60$ diams. It shows numerous fat cells (the white spaces), marrow-cells, and two large blood-vessels in centre of field, but few elsewhere.

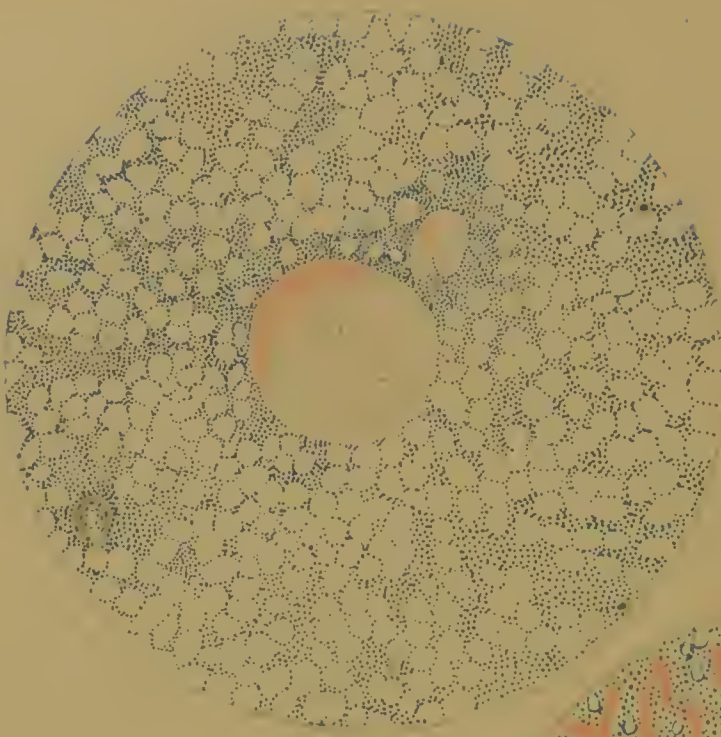
2. Bone-marrow from upper end of femur of young rabbit after administration of arsenic for 60 days, $\times 60$ diams. It shows the numerous blood-vessels, marrow-cells increased in number, very few fat cells and these distinctly atrophied. There is a large blood-vessel on left-hand side of figure.

3. Same as Fig. 1 $\times 300$ diams. It shows numerous large fat cells, marrow-cells, a myelocyte, eosinophil cells, and some red blood-corpuscles.

4. Same as Fig. 2 $\times 3000$ diams. It shows the blood-vessels greatly increased and filled with corpuscles, numerous marrow-cells, one myelocyte, fat cells few and atrophied, and eosinophil cells.

5. Normal bone-marrow from middle of femur of adult rabbit, $\times 60$ diams. It shows very numerous fat cells, marrow-cells, and a few small blood-vessels.

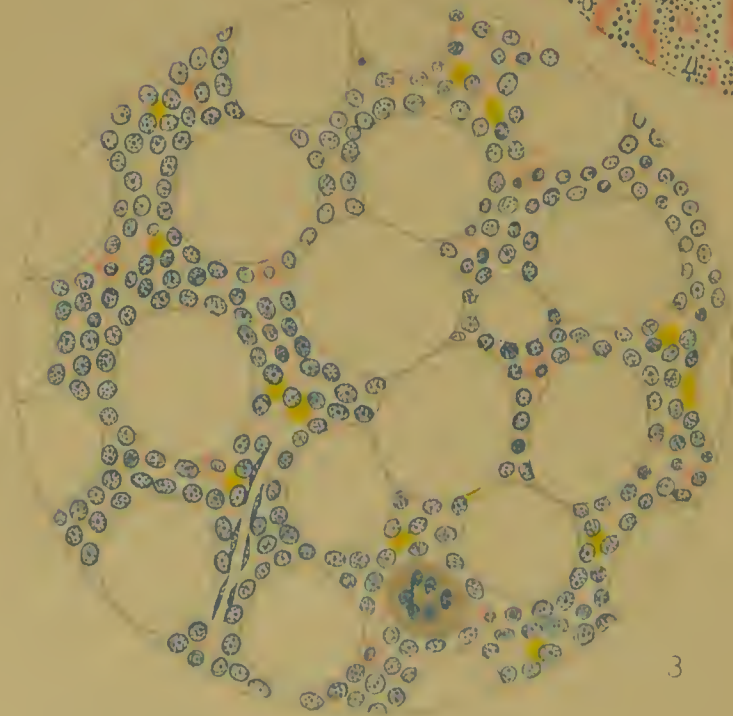
6. Bone-marrow from middle of femur of adult rabbit after administration of arsenic for 125 days. It shows increase in number and size of blood-vessels, decrease in number and size of fat cells, more numerous marrow-cells.



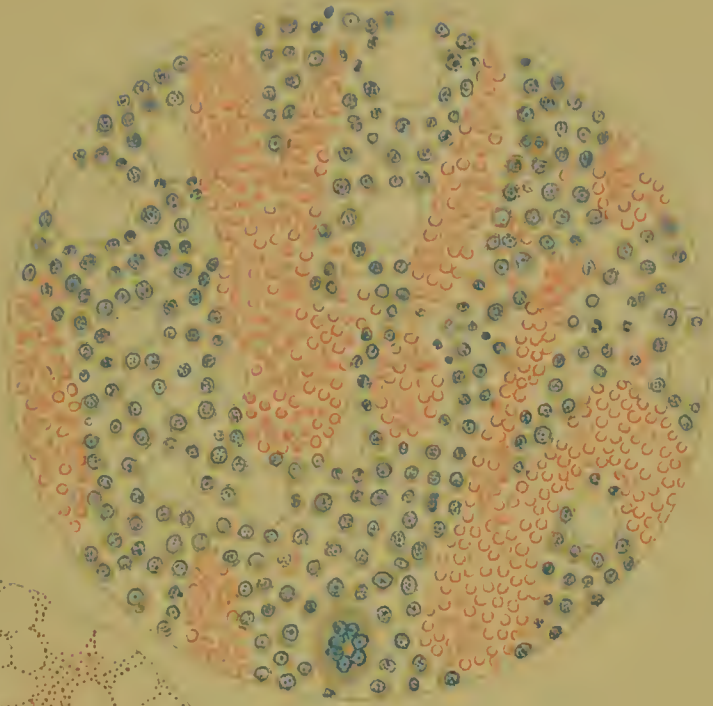
1



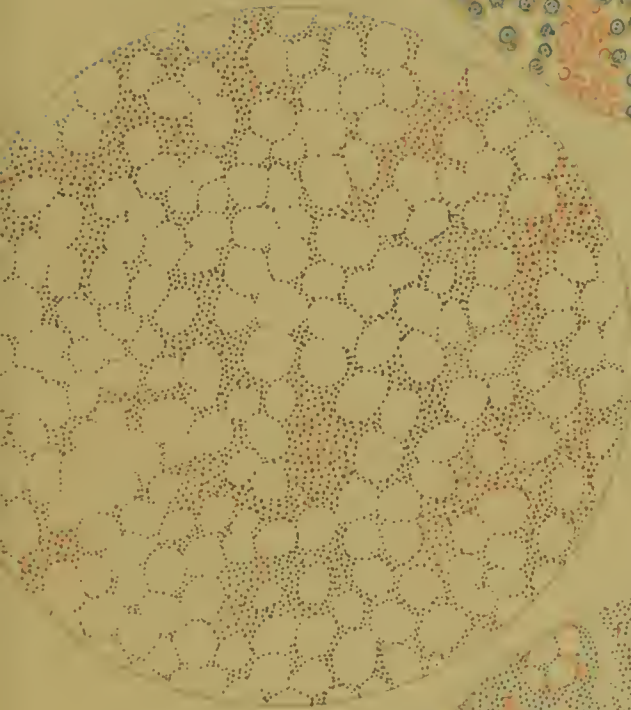
2



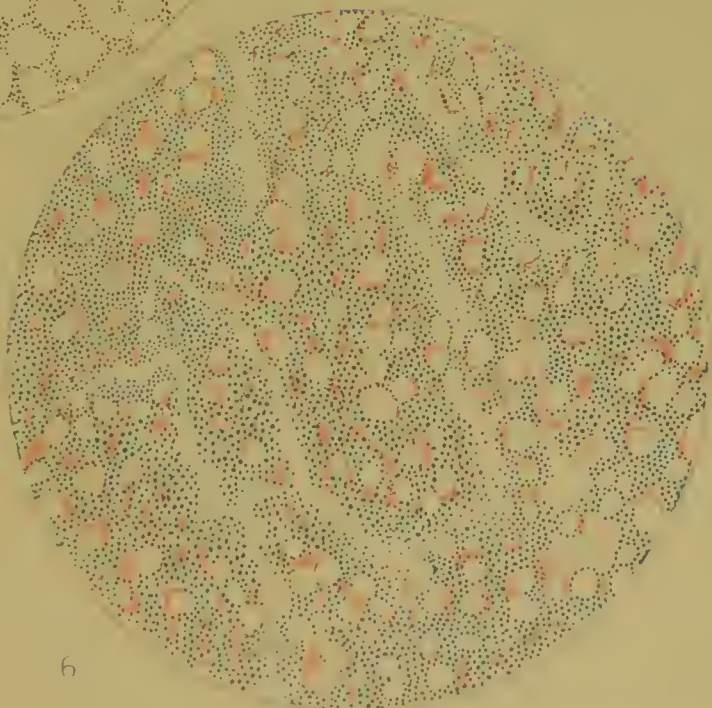
3



4



5



6

ON THE INFLUENCE OF MUSCULAR EXERCISE,
SWEATING, AND MASSAGE, ON THE METABO-
LISM. BY J. C. DUNLOP, M.D., F.R.C.P. (*Ed.*); D. NÖEL
PATON, M.D., F.R.C.P. (*Ed.*), B.Sc.; R. STOCKMAN, M.D.,
F.R.C.P. (*Ed.*), AND IVISON MACCADAM, F.R.S. (*Ed.*).

Reprinted from the Journal of Physiology.

Vol. XXII. (Nos. 1 & 2, Sept. 1) 1897.

c

[Reprinted from the *Journal of Physiology*.
Vol. XXII. Nos. 1 & 2, September 1, 1897.]

ON THE INFLUENCE OF MUSCULAR EXERCISE,
SWEATING, AND MASSAGE, ON THE METABOL-
ISM.¹ BY J. C. DUNLOP, M.D., F.R.C.P. (*Ed.*); D. NÖEL
PATON, M.D., F.R.C.P. (*Ed.*), B.Sc.; R. STOCKMAN, M.D.,
F.R.C.P. (*Ed.*), AND IVISON MACCADAM, F.R.S. (*Ed.*).

(From the Laboratory of the Royal College of Physicians, Edinburgh,
and the Chemical Laboratory, Surgeon's Hall, Edinburgh.)

SINCE Liebig in 1842 developed his famous theory of the source of muscular energy, the influence of muscular work on the metabolism has arrested the attention of many physiologists, and much has been recorded on the subject. From previous observations, we now know that while the principal source of energy is in the non-nitrogenous constituents of the body, the nitrogenous constituents are always decomposed to a greater or less extent if the work is at all excessive. The object of the present research is to attempt to elucidate the source of the proteid material decomposed after muscular work, and generally reinvestigate the subject. The excretion of uric acid and allied nitrogenous bodies and of phosphoric acid received special attention, for an indication of the source of the proteid decomposed may be found in the influence of muscular work on these excretions.

Muscular tissue is rich in the native proteid, *e.g.* globulin, but is poor in nucleo proteids, and consequently, were it found that the increased excretion of nitrogen were accompanied by increased excretion of uric acid and allied bodies, along with an increased excretion of phosphoric acid, substances derived from the decomposition of the nuclein element of nucleo proteids, it would indicate that not muscle but some other tissue supplied the proteid. It is an established fact that in hunger the proteid of one tissue can be called on to supply the wants of another², and it is of interest to know whether such an

¹ The expenses of this Research were paid out of grant from the British Medical Association.

² Cp. *Neumeister's Physiologischen Chemie*. i. p. 277; and also a paper by Paton, Dunlop and others on the metabolism of Salmon in fresh water to be published shortly in the Scottish Fishery Board Reports.

abstraction of proteid from other tissues may result from excessive muscular work.

In undertaking this investigation, it appeared desirable to render the observations as complete as possible, and hence, not only were the various nitrogenous excretions in the urine dealt with, but the excretions of the principal inorganic constituents were also investigated.

The analyses were divided between the four observers. Mr Maccadam estimated the potassium and sodium in the urine, Dr Stockman estimated the uric acid and creatinin in the urine, Dr Paton the chlorides and phosphates of the urine, Dr Paton and Mr Maccadam the sulphates, and Dr Dunlop the total nitrogen, urea, extractive nitrogen and preformed ammonia of the urine and the nitrogen of the fæces and food stuffs. The general management of the observations was undertaken by Dr Dunlop.

There are two factors which must necessarily complicate observations on the effects of muscular exercise, the one sweating, the other the mechanical influence of contracting muscle on the flow of blood and lymph. These two factors we have investigated by separate experiments, adopting the dry heat of a Turkish bath to produce sweating, and general massage to imitate the mechanical influence on the blood and lymph flow.

We shall here give, firstly, a detailed statement of the experiments undertaken; secondly, a consideration of the effects produced on each of the excretions examined; and, lastly, conclusions to be derived from the results.

Reference to previous work will principally be found in the second part.

I. REPORT OF EXPERIMENTS.

Five experiments were made, of these three were to investigate the effect of excessive muscular exercise, one that of sweating and one that of massage. In all of them the general arrangement was similar. The subject was put on a rigidly fixed diet for a period of seven days. It was found impracticable to continue the conditions for a longer period. The muscular work was done on the fourth day. This gave a sufficiently long fore-period to show changes on the experiment day, and a sufficiently long after-period to show later changes.

The diet adopted was as follows :

Breakfast—Porridge and milk, biscuit and butter, and tea.

Lunch—Meat (tinned turkey, ham and tongue, minced and thoroughly mixed), biscuit and butter.

Afternoon tea—Tea, biscuit and butter.

Dinner—Meat as at lunch, rice and milk, biscuit and butter.

In addition to the above, a measured quantity of whiskey and water was daily allowed.

All the constituents of this diet were carefully measured, and of them only two, oatmeal and rice, required cooking before use : thus manipulative error was reduced to a minimum.

The supply of salt was carefully regulated, a measured quantity of a solution of salt being used daily in each experiment.

The quantities of the various ingredients are stated along with each experiment.

The methods of analysis adopted were as follows :

<i>Urine.</i>	Total Nitrogen,	Kjeldahl's method.
	Urea,	Bohland's method ¹ .
	Preformed Ammonia,	Schlössing's method.
	Extractive nitrogen,	Calculated by difference between sum of urea and ammonia nitrogen and total nitrogen.
	Creatinin,	Neubauer ² .
	Sulphates,	Neubauer ³ .
	Chlorides,	Neubauer and E. Salkowski ⁴ .
	Phosphates,	Neubauer and E. Salkowski ⁵ .
	Potassium & Sodium,	Bunsen's method.

Fæces. These were dried on a sandbath with dilute sulphuric acid, and their nitrogen estimated by Kjeldahl's method.

Food stuffs. The amount of nitrogen contained was determined by Kjeldahl's method.

Experiment A. The subject of this experiment was a naturally muscular man, æt. 28, a masseur, who for some time previously had very little exercise, and whose muscle was soft. On the fourth day he took what was for him violent exercise, which consisted of bicycling 86 miles on hilly roads. The day was wet, cold and windy. He

¹ *Archiv für d. ges. Physiol.* xxxv. p. 199. 1885.

² Salkowski and Leube, p. 111.

³ p. 175.

⁴ p. 171.

⁵ p. 183.

TABLE 1. Showing amount of excretions &c. in experiment A expressed as grms. per diem except where noted.

DATE	URINE											FÆCES		WEIGHT		FOOD					
	Quan- tity c.c.	S. G.	Total nitrogen	Extrac- tive ni- trogen	Urea	Pre- formed ammonia	Uric acid	Crea- tinin	SO ₃			Cl	P ₂ O ₅	K	Na	Quan- tity dry	Nitro- gen total	9 a.m. kgms.	10 p.m. kgms.	Water c.c.	Nitro- gen
									Total	Ordinary	Conju- gated										
1	1500	1020	13.56	.96	25.9	.84	.25		2.08	1.89	.19		2.64			24	1.47	62.0	61.5	2000	26.3
2	1280	1024	15.91	1.42	30.0	.84	.26	.26	2.75	2.48	.27	18.2	2.79	2.04	5.05	25	2.24	61.5	61.5	"	"
3	1240	1026	21.31	.96	41.8		.43		2.65	2.37	.28	15.6	2.91	2.36	4.15	21	1.17	61.5	61.5	"	"
*4	1160	1026	21.42	.97	42.6	1.02	.27	.29	3.24	2.97	.27	17.3	2.73	2.99	3.89	9	.93	60.8	60.0	"	"
5	950	1028	25.99	2.05	49.4	1.45	.45	.28	3.13	2.85	.28	11.8	3.66	3.68	3.59	20	1.69	59.3	60.6	"	"
6	950	1028	22.95	1.29	45.1	1.09	.57	.22	2.37	2.07	.30	12.1	3.06	2.07	3.21	33	2.97	60.6	61.1	"	"
7	1050	1030	22.05	.63	44.6	1.08	.54	.20	2.76	2.47	.29	18.2	2.41	3.65	4.75	52	2.47	61.1	61.5	"	"

* On this day the exercise was taken.

complained of great fatigue, said that he felt hot in bed and could not sleep for several hours after retiring on the night after exercise. He suffered from stiffness in legs and arms and great thirst for two days after the exercise. Details of his diet, excretions, etc., will be found in the following tables. It will be seen in these tables that his supply of nitrogen was unnecessarily large, so large that his metabolism was hardly in a state of equilibrium before the third day; allowance must be made for this in considering the figures. His supply of water, fixed for himself on the first day, was too small, but he adhered strictly to it to the end of the experiment.

TABLE 2. Showing constituents of diet used in Exp. A and amount of nitrogen contained. Quantities expressed as grms. except where noted.

Food stuff	Quantity per diem	Nitrogen per cent.	Nitrogen per diem
Meat	350	2.50	8.9
Biscuit	260	2.55	6.6
Milk	1000 c.c.	.59	5.9
Oatmeal	120	2.60	3.1
Rice	120	1.31	1.6
Butter	60	.26	.2
Sugar	45	0	
Whiskey	100 c.c.	0	
Salt solution	20 c.c.	0	
Tea tablets, 6		trace	
Total nitrogen of diet			26.3

This diet has an energy value of 32628¹ calories, equivalent to 535 per kilogramme of body weight.

Experiment B. The subject of this experiment was a physician of 35 years of age. He was in worse training than the subject of exp. A., his muscles being very soft. His exercise consisted of walking 13 miles, riding 12 miles, digging 1 hr. and 40 min., and ascending a hill of the height of 800 feet. After exercise he complained of being very tired, disinclined for food at dinner-time, tendency to sleep then, but want of sleep in bed. On the following day his appetite was poor, his tongue coated with white fur, he felt tired and in the afternoon became very stiff. On the second day after exercise he was stiff in the forenoon but that wore off towards evening. On the third day

¹ The composition of the food was calculated from diet tables, except the proteids, which were estimated from the nitrogen as shown in the tables. The fat of the "meat" was estimated by extraction with ether in Soxhlet's apparatus.

TABLE 3. Showing amount of excretions &c. in experiment B expressed as grms. per diem except where noted.

DATE	URINE										WEIGHT		FOOD						
	Quan- tity c.c.	S. G.	Total nitrogen	Extrac- tive nitrogen	Urea	Pre- formed ammonia	Uric acid	SO ₃			Cl	P ₂ O ₅	K	Na	Morning	Evening	Nitrogen	Water c.c.	
								Total	Ordinary	Conju- gated									
1.																			
2	1860	1015	14.13	.56	27.7	.68	.47	2.19	1.96	.16	7.47	2.52	1.76	3.35			18.8	1010	
3	1710	1015	12.65	.68	24.4	.62	.43	2.02	1.88	.14	8.76	2.87	2.03	3.69			„	1010	
*4	830	1026	13.80	.73	26.9	.81	.42	2.67	2.51	.15	5.68	2.38	1.48	2.27			„	1510	
5	870	1024	16.79	1.05	31.8	1.07	.51	2.36	2.23	.13	4.33	3.60	1.25	1.70			„	1010	
6	1440	1016	14.09	.68	27.5	.73	.48	1.97	1.83	.14	9.25	3.31	1.71	3.54			„	1010	
7	2390	1010	11.92	.74	22.9	.59	.64	1.84	1.69	.15	9.14	2.61	1.69	3.85			„	1010	

* On this day exercise was taken.

he was completely recovered. The exercise was taken on a hot day, and was accompanied by free perspiration, especially profuse when digging. An extra supply (500 c.c.) of water was taken on the exercise day. His diet was supplemented by a small portion of cheese at dinner.

The method of estimating creatinin was found to be so laborious and unsatisfactory that it was omitted in this and the subsequent experiments. It was considered unnecessary to analyse the fæces.

TABLE 4. Showing constituents of diet used in Exp. B. Quantities expressed as grms. except where noted.

Food stuff	Quantity per diem	Nitrogen per cent.	Nitrogen per diem
Meat	187	2·5	4·7
Biscuit	203	2·14	4·3
Milk	1000 c.c.	·59	5·9
Oatmeal	80	2·6	2·1
Rice	30	1·31	·4
Butter	34	·26	·1
Cheese	30	4·51	1·3
Sugar	45	0	
Whiskey	120 c.c.	0	
Salt solution	20 c.c.	0	
Tea tabloids, 8		trace	
Total nitrogen of diet			18·8

This diet has an energy value of 21350 calories, equivalent to 337 per kilogramme of body weight.

Experiment C. The subject was a physician, 31 years of age, who at the time was in good muscular training, having exercised regularly on a bicycle for some time previously. His exercise consisted of bicycling 50 miles, walking 5 miles and digging for 2 hours. When digging he made and refilled a trench 12 ft. by 4 ft. by 3 ft. 6, and in doing this lifted over five tons of soil. After exercise he was very tired and complained of great thirst, but slept soundly. There was no rise of temperature. On the following days the only effects noted were thirst and a slight feeling of fatigue. There was practically no after stiffness. Extra water was taken as is noted in table 5 on the fourth, fifth and sixth days. The exercise in this experiment was also done on a hot day and produced very free perspiration. In his diet biscuit was substituted by rusk.

TABLE 5. Showing amount of excretions &c. in experiment C expressed as grms. per diem except where noted.

DATE	URINE										WEIGHT		FOOD					
	Quan- tity c.c.	S. G.	Total nitrogen	Extrac- tive nitrogen	Urea	Pre- formed ammonia	Uric acid	SO ₃			Cl	P ₂ O ₅	K	Na	Morning kgm.	Evening kgm.	Nitrogen	Water c.c.
								Total	Ordinary	Conju- gated								
1															67.1	67.7	17.8	1550
2	1770	1016	15.04	.88	28.6	.99	.46	2.38	2.27	.09	6.44	3.38	1.91	3.33	67.1	67.7	,,	1550
3	1690	1016	12.67	.90	24.1	.63	.45	2.21	2.12	.09	6.54	3.14	1.81	2.95	66.8	67.5	,,	1550
*4	1020	1026	14.46	.71	28.0	.82	.34	3.47	3.40	.07	6.29	3.16	3.27	3.44	66.6	64.8	,,	2050
5	700	1027	16.03	.58	33.1	.91	.42	2.37	2.32	.05	4.39	2.78	1.12	1.01	64.0	66.2	,,	2050
6	1310	1020	18.54	.90	35.8	1.18	.30	2.35	2.22	.13	7.47	2.90	1.06	1.02	65.7		,,	2050
7	2050	1012	15.49	.84	29.7	1.01	.43	2.24	2.12	.12	8.21	2.64	1.40	3.63	66.6	67.3	,,	1550

* On this day exercise was taken.

TABLE 6. Showing constituents of diet used in Exp. C. Quantities expressed as grms. except where noted.

Food stuff	Quantity per diem	Nitrogen per cent.	Nitrogen per diem
Meat	200	2·5	5·0
Rusk	212	1·83	3·8
Milk	1000 c.c.	·59	5·9
Oatmeal	80	2·6	2·1
Rice	60	1·31	·8
Butter	90	·26	·2
Sugar	45	0	
Whiskey	150 c.c.	0	
Tea tabloids, 8		trace	
Salt solution	20 c.c.	0	
Total nitrogen of diet			17·8

This diet has an energy value of 26210 calories, equivalent to 400 per kilogramme of body weight.

Experiment X. The subject was the same as in experiment C. On the fourth day sweating was produced by two Turkish baths, the duration of each being forty minutes. His weight was not noted immediately before and after the first bath, but was so before and after the second, and showed a loss of weight amounting to 700 grms. (1½ lb.) to have taken place during the forty minutes. The only after effects noted were slight lassitude after the baths and thirst during the following two days. No extra water was taken on the day of the baths or afterwards. There was no massage after the baths. The diet was supplemented by a little cheese, and some of the tea was replaced by coffee. A large quantity of infusion of coffee was made on the first day and the daily allowance measured from that. Estimations of uric acid and fixed alkalis were not made in this and subsequent experiment.

Experiment Z. The subject was a very thin man, a worker in the Royal College of Physicians' Laboratory, age 37. On the fourth day he was twice subjected to one hour's strong general massage by Dr H. A. Laing, two hours in all. There were no obvious after effects and none of the stiffness, which usually results from such massage. There was some error in the collection of the urine on the seventh day, so that day's analyses are excluded from the tables. Diet was similar to that of experiment X, but smaller in amount and with the addition of a little "Bovril" (a meat extract) solution.

TABLE 7. Showing excretions &c. in experiment X expressed as grms. per diem except where noted.

DATE	URINE								WEIGHT		FOOD		
	Quantity c.c.	S. G.	Total nitrogen	Extractive nitrogen	Urea	Preformed ammonia	SO ₃ total	Cl	P ₂ O ₃	Morning kgm.	Evening kgm.	Nitrogen	Water c.c.
1										66.4	67.1	19.6	1605
2	1230	1023	14.02	.92	26.7	.79	2.34	5.22	2.70	66.4	66.8	,,	,,
3	1300	1020	14.76	.98	28.3	.70	2.89	6.86	2.99	66.2	67.7	,,	,,
*4	960	1028	13.22	1.08	24.7	.78	2.47	4.95	2.59	56.8	66.6	,,	,,
5	930	1028	14.69	1.02	27.9	.80	2.37	5.08	2.58	66.0	67.1	,,	,,
6	1050	1028	16.34	1.27	30.8	.84	2.42		2.90	66.4	67.5	,,	,,
7	1695	1018	15.55	1.05	29.2	1.04	2.49	5.15	2.41	66.7	67.5	,,	,,

* On this day profuse perspiration was induced.

TABLE 8. Showing constituents of diet used in Exp. X. Quantities expressed as grms. except where noted.

Food stuff	Quantity per diem	Nitrogen per cent.	Nitrogen per diem
Meat	200	2.5	5
Oatmeal	40	2.6	1
Biscuit	336	1.85	6.2
Rice	30	1.31	.4
Milk	1000 c.c.	.59	5.9
Butter	90	.26	.2
Cheese	18	4.25	.7
Coffee (infusion)	350 c.c.	.05	.2
Tea tabloids, 4		trace	
Sugar	45	0	
Whiskey	150 c.c.	0	
Salt solution	20 c.c.	0	
Total nitrogen of diet			19.6

This diet has an energy value of 28700 calories, equivalent to 415 per kilogramme of body weight.

TABLE 10. Showing constituents of diet used in Exp. Z. Quantities expressed as grms. per diem except where noted.

Food stuff	Quantity per diem	Nitrogen per cent.	Nitrogen per diem
Meat	150	2.5	3.7
Oatmeal	40	2.6	1
Biscuit	168	1.85	3.1
Milk	250 c.c.	.50	1.2
Rice	30	1.31	.4
Butter	60	.26	.1
Cheese	10	4.25	.4
Coffee (infusion)	350 c.c.	.05	.2
Bovril (solution)	200 c.c.	.28	.6
Tea tabloids, 3		trace	
Sugar	45	0	
Whiskey	120 c.c.	0	
Salt solution	30 c.c.	0	
Total nitrogen of diet			10.7

This diet has an energy value of 19840 calories, equivalent to 355 per kilogramme of body weight.

TABLE 9. Showing excretions &c. in experiment Z expressed as grms. per diem except where noted.

DATE	URINE								WEIGHT		FOOD		
	Quantity c.c.	S. G.	Total nitrogen	Extractive nitrogen	Urea	Preformed ammonia	SO ₂ total	Cl	P ₂ O ₅	Morning kgm.	Evening kgm.	Nitrogen	Water c.c.
1										56.7	56.3	10.7	1465
2	1300	1017	9.24	1.03	15.9	.78	1.26	9.70	1.56	55.4	56.2	,,	,,
3	1150	1020	9.07	.68	16.5	.59	1.31	9.96	1.38	55.5	56.3	,,	,,
*4	1165	1018	8.99	.81	16.4	.65	1.18	6.71	1.85	55.9	56.5	,,	,,
5	1420	1017	9.37	.67	17.5	.65	1.30		1.96	55.9	56.5	,,	,,
6	1542	1016	9.12	.89	16.5	.61	1.13	8.47	2.01	55.9	56.3	,,	,,
7										55.6	56.2	,,	,,

* On this day the subject was massaged.

II. A CONSIDERATION OF THE EFFECTS PRODUCED ON EACH OF THE EXCRETIONS EXAMINED.

The quantity of urine passed. In the following table, No. 11, will be seen the result of our observations as to the influence of muscular exercise, sweating, and massage, on the amount of urine passed. When considering this table it must be remembered that 500 cc. extra water were taken in experiment B on the fourth day, that of exercise, and in experiment C on the fourth, fifth, and sixth days, and that with these exceptions the supply of water was constant throughout each experiment.

TABLE 11. Showing amount of urine passed in each experiment.
Expressed as c c.

Day	Exercise			Sweating	Massage
	A	B	C	X	Z
1	1500				
2	1280	1860	1770	1230	1300
3	1240	1710	1690	1300	1150
4	1160	830	1020	960	1165
5	950	870	700	930	1420
6	950	1440	1310	1050	1542
7	1050	2390	2050	1695	

The effect of exercise was not similar in the three experiments A, B, and C. In B and C there was a great fall on the day of exercise, the fourth, and on the following day, a smaller deficit on the sixth day, while on the seventh day there was a marked increase in the amount of urine. In these two experiments profuse sweating was noted, and it is interesting to see that the effect produced on the amount of water passed in the urine was exactly similar to that produced by Turkish baths in experiment X, a deficit for three days followed by a reactionary increase. In B and C calculation shows that the reactionary increases on the seventh day were insufficient to balance the deficits on the three previous days.

In experiment A there was no marked deficit on the experiment day, but there was a deficit on the following days. In this experiment the exercise was taken on a cold, wet day, and doubtless absence of profuse sweating explains the difference between it and B and C.

In experiment X (sweating), the effect produced, as already pointed

out, was a deficit of water in the urine on the experiment day and the two following days, and a reactionary increase afterwards, this increase was also too small to balance the previous deficits.

In experiment Z (massage) there was an increased flow of urine on the two days after the massage. An increased diuresis after massage has previously been pointed out by Hirschberg¹ and Bendix², and has been attributed to a large amount of lymph being pumped out of the tissues and brought into the general circulation.

The total nitrogen passed in the urine. As already pointed out in the introduction this excretion has received much attention from physiologists in connection with the influence of muscular work on the metabolism, and from the recent work of Argutinski³, Zuntz⁴, Pflüger⁵, Bleibtren⁶, Krummacher⁷, Paton⁸, North⁹ and others we know that it is increased by excessive muscular work, and that the increase is principally to be found on days subsequent to the exercise, and not so much on the exercise day, as was assumed by Fick and Wislesenus in their classic experiment. Our observations agree with this conclusion, for it will be seen in Table 12, that in each experiment on muscular work there was a marked increase in the amount of nitrogen excreted, and that increase was principally on the two days after that on which the exercise was taken.

TABLE 12. Showing total amount of nitrogen excreted in each experiment. Expressed as grms.

Day	Exercise			Sweating X	Massage Z
	A	B	C		
1	13·56				
2	15·91	14·13	15·04	14·02	9·24
3	21·31	12·65	12·67	14·76	9·07
4	21·42	13·80	14·46	13·22	8·99
5	25·99	16·79	16·03	14·69	9·37
6	22·95	14·09	18·54	16·34	9·12
7	22·05	11·92	15·49	15·55	

¹ *Bulletin gen. de Thérapeutique*, 1887, p. 241.

² *Zeitschrift f. klin. Med.* 1894, p. 308.

³ *Arch. f. d. ges. Physiol.* XLVI. p. 552 seqq.

⁴ *Du Bois Reymond's Archiv*, 1894, p. 541.

⁵ *Arch. f. d. ges. Physiol.* L. p. 98. 1891.

⁶ *Arch. f. d. ges. Physiol.* XLVI. p. 601. 1890.

⁷ *Zeitschrift f. Biologie*, XXXIII. p. 108. 1896.

⁸ *Laboratory Reports of Royal College of Physicians, Edinburgh*, 1891, p. 241.

⁹ *Proc. Royal Soc.* XXXVI. p. 11. 1883.

By comparing this table with Table 11, on the diuresis, it will be seen that the excretions of nitrogen and of water do not vary proportionally, for not only is there no deficit of nitrogen on the exercise day as there is of water, but also there is no increase of nitrogen on the day when there is the reactionary increase of water.

A factor which must influence the excretion of nitrogen in the urine is the amount of sweat, this could not be estimated, but as sweat has been shown to contain a considerable amount of nitrogen¹, it is safe to assert that the total increase of the output of nitrogen was really greater than our results show.

The exact amount of this excess of nitrogen cannot be absolutely definitely stated from these observations, both on account of no measure of nitrogen of the sweat being available, and also because the preliminary periods were somewhat short. But taking the average excretion on the third and seventh days as the normal, and comparing the excretions found on the fourth, fifth, and sixth days with that, it is found that the *probable amount* of the increase amounted to between 5.3 and 7.9 grms. in each experiment. This is shown in Table 13.

TABLE 13. Showing *probable* amount of excess of nitrogen in urine produced by muscular exercise.

Day	A		B		C	
	Total nitrogen	Difference from average of 3 and 7	Total nitrogen	Difference from average of 3 and 7	Total nitrogen	Difference from average of 3 and 7
Average of 3 and 7 }	21.68		12.22		14.08	
4	21.42	-0.26	13.80	+1.54	14.46	+ .38
5	25.99	+4.31	16.79	+4.53	16.03	+1.95
6	22.95	+1.27	14.09	+1.83	18.54	+4.46
Total excess of nitrogen		5.32		7.9		6.79

Taking the amount of nitrogen in flesh (muscle) at 3 per cent., these excesses of nitrogen represent a consumption of 180 to 260 grms. (roughly half-a-pound) of flesh to have occurred as the result of excessive exercise in each of these experiments.

Experiment X shows that the amount of nitrogen in urine was not influenced by sweating as it was in experiments A, B and C by exercise. The changes observable are, that on the day when the Turkish baths were taken, the fourth, there was a small deficit of nitrogen, while on the sixth day there was a small increase, this increase, however, was less than the

¹ Argutinski. *Archiv f. d. ges. Physiol.* XLVI. p. 594. 1890.

previous deficit so that the general result was a small deficit, amounting to less than a gramme, during the period of observation. This small deficit can readily be attributed to a loss of nitrogen in the sweat, it having been shown by Argutinski¹, that the sweat collected during a day's walking exercise contained as much as .75 gramme of nitrogen.

In the massage experiment Z, the excretion of nitrogen was so steady that it may be concluded, that, in this instance at least, massage did not influence the nitrogenous excretion, a conclusion differing from that of Bendix², which was, that general massage increased the amount of nitrogen in urine as much as from 10 to 15 per cent.

From our observation on massage it may be concluded, that the physical effects of contracting muscle on the lymph flow do not materially influence the amount of nitrogen excreted in the urine, and consequently the excess of nitrogen found there after exercise indicates not an increased excretion only, but also an increased production of nitrogenous waste products.

The excretion of urea. Our observations on the amount of urea excreted in these experiments are shown in the following Table (14). They show that this excretion was increased by exercise, slightly diminished by sweating, and unaffected by massage. A comparison of this table with Table 12 shows that the total amount of nitrogen in the urine and the amount of urea vary proportionally.

TABLE 14. Showing amount of urea excreted in each experiment. Expressed as grms.

Day	Exercise			Sweating	Massage
	A	B	C	X	Z
1	25.9				
2	30.0	27.7	28.6	26.7	15.9
3	41.8	24.4	24.1	28.3	16.5
4	42.6	26.9	28.0	24.7	16.4
5	49.4	31.8	33.1	27.9	17.5
6	45.1	27.5	35.8	30.8	16.5
7	44.6	22.9	29.7	29.2	

The excretion of uric acid. Table 15 shows our observations on the excretion of uric acid, in each of the experiments on the effect of muscular exercise. In it will be seen that in two experiments A and B

¹ *Archiv f. d. ges. Physiol.* XLVI. p. 594. 1890.
² *Zeitsch. f. klin. Med.* 1894, p. 308.

there was a marked increase of this excretion, while in the third experiment C there was no such increase.

TABLE 15. Showing amount of uric acid excreted in experiments A, B and C. Expressed as grms.

Day	A	B	C
1	·25		
2	·26	·47	·46
3	·43	·43	·45
4	·27	·42	·34
5	·45	·51	·42
6	·57	·48	·30
7	·54	·64	·34

The essential difference between C and the other two experiments was, that it was made on a subject who was in good muscular training, the subjects of the others not being so, and it is to this that the difference between the influence of exercise in C and the other two experiments may be attributed. The amount of sweating cannot explain the difference of the effects on the excretion of uric acid, because in both B and C there was profuse sweating, while the uric acid excretion was increased in B but not in C, and because in both A and B the uric acid excretion was increased, there being profuse sweating in one but not in the other. Other differences between C and the other two experiments will be pointed out which can also be attributed to the difference of muscular training of the subjects.

The influence of exercise on the excretion of uric acid has recently been studied by Laval¹, and he concluded that it did not increase the excretion of uric acid; his observations were made on dragoons, who were presumably in good training, and consequently his results agree with ours.

The excretion of preformed ammonia. The interest in observing the effects produced on the excretion of ammonia in urine lies principally in the fact that there is in the katabolic changes of contracting muscle a formation of acids, sarcolactic acid being formed by the oxidation of non-nitrogenous elements and sulphuric acid by oxidation of proteid matter, and these may be expected to cause an increased ammonia excretion².

¹ *Revue de Médecine*, 1896, p. 384.

² Dunlop, *This Journal*, xx. p. 82. 1896.

The results of our observation are shown in Table 16, and it can there be seen that there was an increase of this excretion in each of the experiments on the influence of muscular exercise. There was no marked effect in the experiments on sweating and massage.

TABLE 16. Showing amount of preformed ammonia excreted in these experiments. Expressed as grms. NH_3 .

Day	Exercise			Sweating	Massage
	A	B	C		
1	·84				
2	·84	·68	·99	·79	·78
3	lost	·62	·63	·78	·59
4	1·02	·81	·82	·78	·65
5	1·45	1·07	·91	·80	·65
6	1·09	·73	1·18	·84	·61
7	1·08	·59	1·01	1·04	

The excretion of creatinin. The excretion of creatinin was studied in one experiment, A only, and it was found that there was a small increase on the day of exercise and on the following day, the amounts of the daily excretion being, 2nd day, ·26 grm., 3rd day (lost), 4th (exercise day) ·29, 5th ·28, 6th ·22, and 7th day ·20 grms. Our result agrees with that of Oddi and Tarutti¹. It was found impracticable to continue the analyses in the other experiments.

The excretion of nitrogenous extractives. By the term nitrogenous extractives is meant, all the nitrogenous bodies in the urine which are precipitated by a reagent containing hydrochloric and phospho-wolframic acids, the reagent used in Bohland's method of urea estimation; these bodies contain all the nitrogen in urine with the exception of that of urea and of ammonia. The results of our observations are shown in Table 17, and are expressed as grms. of nitrogen. The amount of extractive nitrogen varied in exactly the same way as the uric acid did, it was increased by exercise in experiments A and B where the subjects were in poor training, not increased in C where the subject was in good training, and little, if any, affected by sweating or massage.

¹ *Bol. dell' Accad. Med. di Roma*, xix. p. 2. 1893; and *Maly's Jahresberichte*, 1894, p. 542.

TABLE 17. Showing amount of nitrogen excreted as "extractives." Expressed as grms.

Day	Exercise			Sweating	Massage
	A	B	C	X	Z
1	·96				
2	1·42	·56	·88	·92	1·03
3	·96	·68	·90	·98	·68
4	·97	·73	·71	1·08	·81
5	2·05	1·05	·58	1·02	·67
6	1·29	·68	·90	1·27	·89
7	·63	·74	·84	1·05	

The excretion of sulphates. In experiments A, B and C, the amount of sulphuric acid in the urine was studied both as to its total and as to its distribution between the two forms, ordinary and conjugated or etherial, sulphates. It was found that the amount of conjugated sulphate remained constant throughout the experiments, not being influenced by muscular exercise, while the amount of ordinary sulphate showed considerable changes (*vide* Tables 1, 3, and 5). It being evident that changes of the total sulphate were due to changes of the amount of ordinary sulphates, it was considered unnecessary to do more than estimate the total sulphate in the later experiments.

The influence of exercise, sweating, and massage on the amount of sulphuric acid in the urine is shown in the following table.

TABLE 18. Showing the amount of sulphate in urine in these experiments. Expressed as grms. SO_3 .

Day	Exercise			Sweating	Massage
	A	B	C	X	Z
1	2·08				
2	2·75	2·19	2·38	2·34	1·26
3	2·65	2·02	2·21	2·89	1·31
4	3·24	2·67	3·47	2·47	1·18
5	3·13	2·36	2·37	2·37	1·30
6	2·37	1·97	2·35	2·42	1·13
7	2·76	1·84	2·24	2·49	

It will be seen in this table that in each experiment on the influence of muscular exercise, there was a distinct increase of the amount of sulphuric acid excreted in the urine after the exercise.

This excretion has been investigated in similar experiments by Munk¹, and North², and was found to be influenced by exercise in the same manner as the nitrogen excretion. Our figures corroborated theirs, for by comparing this table with Table 13, it will be seen that the two excretions, nitrogen and sulphur, were both increased in all three exercise experiments, and calculation shows that the amount of the excesses was nearly in the same proportion as that in which nitrogen and sulphur occur in proteid.

The excretion of sulphuric acid in X and Z being practically steady throughout the observation, it may be concluded that sweating and massage do not influence this excretion, this conclusion verifying our previous conclusion regarding their influence on the proteid metabolism.

The excretion of chlorides. The results of our observations are shown in the following table.

TABLE 19. Showing the amount of chloride in these experiments. Expressed as grms. Cl.

Day	Exercise			Sweating	Massage
	A	B	C	X	Z
1					
2	18.2	7.47	6.44	5.22	9.70
3	15.6	8.76	6.54	6.86	9.96
4	17.3	5.68	6.29	4.95	6.71
5	11.8	4.33	4.39	5.08	lost
6	12.1	9.25	7.47	lost	8.47
7	18.2	9.14	8.21	5.15	

In the experiment on the influence of sweating, X, it will be seen that there was an apparent diminution on the fourth day, the day when the Turkish baths were taken, and on the following day. A similar diminution is also to be seen in experiments B and C where there was profuse sweating, and in these three experiments the diminution may safely be attributed to loss of chloride of sodium in the sweat. The variations which occurred in experiments A and Z are difficult to explain.

The excretion of phosphates. The following table shows the result of our observations on the amount of phosphoric acid in the urine during these five experiments.

¹ *Du Bois Reymond's Archiv*, 1895, p. 378.

² *Proc. Royal Soc.* xxxvi. p. 11. 1883.

TABLE 20. Showing the amount of phosphoric acid excreted in the urine during these experiments. Expressed as grms. PO_5 .

Day	Exercise			Sweating	Massage
	A	B	C	X	Z
1	2.64				
2	2.79	2.52	3.38	2.70	1.56
3	2.91	2.87	3.14	2.99	1.38
4	2.73	2.38	3.16	2.59	1.85
5	3.66	3.60	2.78	2.58	1.96
6	3.06	3.31	2.99	2.90	2.01
7	2.41	2.61	2.64	2.41	1.67

The influence of severe exercise is shown by these experiments not to be constant, for in A and B there was a marked increase of the excretion of phosphate, while there was no such increase in C. It has already been pointed out that the subject of C was in good muscular training, while those of A and B were not so, and that in A and B there were marked increases in the amounts of uric acid and other nitrogenous extractives (*vide* Tables 15 and 17), while in C there were no such increases. These facts point at some katabolic change taking place when a subject in poor training does excessive muscular work, and which does not take place when the subject is in good training. North examined the excretion of phosphates in his experiments¹ and concluded that it was increased by excessive exercise; our conclusion differs from his, as it requires poor training in addition to excessive exercise to produce an increase.

The massage experiment, Z, showed a small increase of the phosphate in urine, this can readily be attributed to increased excretion dependent on the increased lymph flow, bringing phosphate away from the tissues, just as the increased diuresis can be attributed to that. This being so, it is possible that the physical effect of contracting muscle on the lymph flow in those in poor training may help to produce the increased excretion of phosphate, but as the increases in the exercise experiments were much larger than that in the massage experiment, it can be concluded that this physical influence did not produce the entire increase of phosphate.

In the sweating experiment, X, there was a small diminution of phosphate in the urine, pointing to a possibility of there being a loss of phosphate in sweat.

¹ *Proc. Royal Soc.* xxxvi. p. 11. 1883.

The excretion of alkalis. The excretion of the three alkalis, ammonia, potassium, and sodium, were examined in each experiment on the influence of exercise. The excretion of ammonia has already been referred to, and shown to be increased in each case. Our observations on potassium and sodium are shown in the following table.

TABLE 21. Showing the amount of potassium and sodium excreted in these experiments. Expressed as grms. K and Na.

Day	Potassium			Sodium		
	A	B	C	A	B	C
1						
2	2.04	1.76	1.91	5.05	3.35	3.33
3	2.36	2.03	1.81	4.15	3.69	2.95
4	2.99	1.48	3.27	3.89	2.27	3.44
5	3.68	1.25	1.12	3.59	1.70	1.01
6	2.07	1.71	1.06	3.21	3.54	1.02
7	3.65	1.69	1.40	4.75	3.85	3.63

It will be seen in this table that in experiments B and C the amount of sodium in the urine was diminished after exercise, in them the excretion of hydrochloric acid was found to be diminished, and that was attributed to loss in sweat, and as it is as chloride of sodium that hydrochloric acid occurs in sweat, this explanation equally applies to the diminution of sodium in the urine.

In experiment A there was also a diminished output of sodium, but this deficit was less than it was in B and C, as might be expected from the fact that there was much less sweating in A than in B and C. Unfortunately the results of our observations on the excretion of chlorides in A are too uncertain for comparison.

The excretion of potassium is increased in two experiments, A and C, but is not increased in B, the explanation of this is not obvious.

Munk¹ studied the excretion of the inorganic constituents of urine in experiments on the influence of muscular exercise; he concluded that the excretions of phosphorus, sulphur, and potassium were all affected in a manner similar to nitrogen, all being increased when the nitrogen was increased. Our observations agree with his in so far that we found the sulphur and nitrogen excreted to be proportionally influenced, but differ from his in that we found the potassium not to be influenced in all these experiments in the same manner as the nitrogen and sulphur, and the phosphate we found to vary pro-

¹ *Du Bois Reymond's Archiv*, 1895, p. 385.

portionally to the uric acid and extractive nitrogen and not to the total nitrogen and sulphur.

CONCLUSIONS.

Our observations show the following changes to occur in the composition of urine after excessive exercise when the subject is on a fixed and constant diet.

1. *Changes independent of sweating or condition of training.*

- (a) An increase of the total nitrogen.
- (b) An increase of urea, this accounting for most of the increase of total nitrogen.
- (c) An increase of preformed ammonia.
- (d) An increase of creatinin.
- (e) An increase of sulphate, this being proportionate to the increase of nitrogen.

2. *Changes dependent on concomitant sweating.*

- (a) A diminished amount of water.
- (b) A diminution of chloride.
- (c) A diminution of sodium.

3. *Changes observable when the subject is in poor condition but not when he is in good training.*

- (a) An increase of uric acid.
- (b) An increase of nitrogenous extractives.
- (c) An increase of phosphoric acid.

These changes in the composition of the urine indicate the following metabolic changes:

(1) That excessive muscular work causes an increased katabolism of proteid, this being shown by the increased excretions of nitrogen and of sulphur in the urine.

(2) That the proteid consumed is muscle proteid, shown by the increased nitrogen and sulphur excretions not being accompanied by increased excretions of uric acid, extractive nitrogen and phosphorus, muscle being a tissue poor in nucleo proteids which produce these waste products.

(3) That, if the subject who performs excessive muscular work be in poor training, this consumption of muscle proteid is accompanied by the consumption of the proteid of other tissues which contain nucleo proteids, as shown by the increased excretions of uric acid,

extractive nitrogen and phosphorus. There may here be a withdrawal of proteids from other structures to effect repair in muscles, similar to the transference of material seen in starvation, the proteid portion being retained, while the nucleic acid portion is excreted.

Our observations on the effect of sweating do not indicate any marked influence on the metabolism. The changes in the urine following profuse sweating are a diminution of water, a diminution of hydrochloric acid and of sodium, and a slight diminution of nitrogen, these changes being easily explained by the loss of those substances in the sweat, do not in any way indicate a diminished production or secretion. The concomitant occurrence of sweating along with excessive muscular exercise can only affect the observation of changes produced, by masking changes in the amount of water, hydrochloric acid and sodium excreted in the urine, and slightly diminishing the increased excretion of nitrogen.

Our observation on the influence of massage on metabolism also gives negative results. The changes observed, an increased excretion of water and a slightly increased excretion of phosphorus, being readily attributed to the physical influence of the increased lymph flow drawing these from the tissues, and not indicating any increased katabolism. The changes produced by massage being so small it is fair to conclude that the changes observed to result from excessive muscular exercise are not due to the physical effects of an increased lymph flow.

Our conclusions show the importance of two points long known to athletes and others doing excessive muscular work. The one is the importance of proper training, for by it an abstraction of proteid matter from tissues other than muscle can be avoided, the other is the importance of there being a sufficiency of proteid in the diet to compensate for the loss which occurs. An abundance of proteid in the diet of an athlete has other functions to fulfil besides this, it is required during training for building up the energy liberating mechanism—the protoplasm of muscle¹, and it is also required after work to repair that mechanism. The benefits of training are well known in other ways, such as preparing the heart for suddenly increased duty and limiting the after fatigue effects, but the effect of training touched upon in this paper, in modifying the influence of excessive muscular work on the metabolism, and showing in a tangible way its benefit, is of considerable importance.

¹ *Edinburgh Medical Journal*, June 1895.

Tonische Reflexe.

Von

Prof. **Max Verworn**,
Jena.

Mit 9 Textfiguren.

Bonn, 1896.

Separat-Abdruck aus dem Archiv für die ges. Physiologie Bd. 65.

Verlag von Emil Strauss.

c

/

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Jena.)

Tonische Reflexe.

Von

Prof. **Max Verworn**,
Jena.

Mit 9 Textfiguren.

Die Thatsache, dass ein peripherischer Reiz auf reflectorischem Wege tonische Contractionen in gewissen Muskelgruppen des Wirbelthierkörpers hervorrufen kann, hat in der Physiologie bisher wenig Beachtung gefunden. Der einzige Fall dieser Art, der eine lebhaftere Erörterung erweckte, ist der Tonus der Sphinkteren- und Skelettmuskeln, der die Physiologie bis vor einigen Jahrzehnten vielfach beschäftigt hat und seitdem wohl ziemlich allgemein und mit Recht als ein reflectorischer Tonus betrachtet wird. In Wirklichkeit sind tonische Reflexe bei Wirbelthieren viel weiter verbreitet, wenn man unter Tonus einen andauernden Zustand mittlerer Erregung versteht. Da ich indessen die hierher gehörigen Erscheinungen demnächst im Zusammenhang zu behandeln beabsichtige, möchte ich mich an dieser Stelle nur auf einen einzelnen, sehr charakteristischen Fall beschränken, den ich seit einer Reihe von Jahren bei Gelegenheit meines physiologischen Uebungskursus öfter beobachtet habe. Obwohl ich kaum anzunehmen wagte, dass die betreffende Erscheinung anderen Physiologen bisher entgangen sein sollte, konnte ich doch in der Literatur keine Hindeutung darauf finden. Ich habe daher meine Beobachtung experimentell weiter verfolgt, als sie für mich durch den Zusammenhang mit anderen Thatsachen besonderes Interesse gewann, und möchte die Ergebnisse meiner Untersuchung im Folgenden kurz mittheilen.

Die Erscheinung des ausgebreiteten Reflextonus.

In meinen physiologischen Uebungen pflege ich von den jungen Medicinern alljährlich einige Grosshirnexstirpationen am Frosch

ausführen zu lassen. Dabei machte ich mehrmals die Bemerkung, dass die Thiere, wenn sie einige Tage nach der Operation mit Daumen und Mittelfinger erfasst und aus ihrem Gefäss herausgeholt wurden, eine eigenthümliche Haltung annahmen, indem sie mit starr nach unten gerichteten Extremitäten längere Zeit stehen blieben, ohne in ihre gewöhnliche Stellung zurückzukehren. Auch an normalen Fröschen beobachtete ich dann, nachdem ich einmal auf diese Erscheinung aufmerksam geworden war, bei gleichem Anfassen hin und wieder dieselben Haltungen, die aber hier in der Regel nur kurze Zeit andauerten. Wie auch sonst gewisse Reflexe bekanntlich am grosshirnlosen Frosch sicherer ablaufen, als am normalen Individuum, so ist auch diese Reflexerscheinung unvergleichlich viel deutlicher und augenfälliger nach Exstirpation des Grosshirns. Eine genauere Untersuchung zeigt dabei Folgendes.

Setzt man eine grosshirnlose *Temporaria*, der man mindestens 24—48 Stunden nach der Operation völlige Ruhe gelassen hat¹⁾, auf eine horizontale Unterlage, so nimmt das Thier die gewöhnliche Hock-Stellung an, die alle Frösche in der Ruhe einzu-



Fig. 1.

nehmen pflegen (Fig. 1), d. h. es sitzt mit an den Körper angezogenen Extremitäten und etwas erhobenem Kopf da, während der Bauch der Unterlage glatt anliegt. Fasst man den Frosch aber in dieser Stellung ohne ihn aufzuheben mit angefeuchtetem Daumen und Mittelfinger leicht zu beiden Seiten der Wirbelsäule, indem man an

1) Die hier beschriebenen Erscheinungen sind zwar meist schon kurze Zeit nach der Operation, wenn das Stadium der Lähmung vorüber ist, ebenso deutlich zu beobachten wie später, aber im Sinne einer längeren Erhaltung der Thiere ist es zweckmässig, starke Erregungszustände nach der Operation für einige Zeit zu vermeiden.

den Seiten des Rumpfes einen leisen Druck ausübt oder eine kurze reibende Bewegung mit den beiden Fingern macht, so beginnt er unter rhythmischem Quaken sich in die Höhe zu richten. Zuerst werden die vorderen Extremitäten stark nach unten gestreckt, aber



Fig. 2.

gleich darauf nehmen auch die hinteren Extremitäten eine mittlere Abduktionsstellung an, während sie sich in den Knie- und Fussgelenken etwas strecken, und gleichzeitig wird der Rücken katzen-



Fig. 3.

buckelartig gekrümmt, so dass der Kopf und die Steissregion mehr oder weniger schräg nach unten gerichtet ist. Auf diese Weise erhebt sich der Rumpf auf allen vier Extremitäten hoch über den Boden und der Frosch nimmt eine Haltung an, die Aehnlichkeit

hat mit der einer fauchenden Katze (Fig. 2 u. 3). Häufig steht er nur auf den Volar- und Plantarflächen seiner Extremitäten und berührt nicht einmal mit den Knien den Boden (Fig. 3).

Ich will gleich hier bemerken, dass sich zu diesen Versuchen weibliche Individuen durchschnittlich besser eignen als männliche, weil bei den männlichen infolge der kräftiger entwickelten Muskeln des Schultergürtels, vor allem der Pectorales, die vorderen Extremitäten häufig so stark gegen einander gebogen werden, dass sie die bekannte „Betstellung“ annehmen. Dadurch wird bei einigermaßen starker Streckung der hinteren Extremitäten, wie sie häufig vorkommt, sehr leicht ein Vornüberfallen des Frosches herbeigeführt, was meist zur Rückkehr in die gewöhnliche Hoekstellung Veranlassung giebt. Im Uebrigen aber sind die Erscheinungen bei männlichen Individuen dieselben wie bei weiblichen.

Hat sich der Frosch in dieser Weise aufgerichtet, was je nach dem Erregbarkeitsgrade des Individuums manehmal schon nach einer kurzen und leisen Berührung der angegebenen Stelle, meist aber erst nach einem sanften Drücken oder Reiben von 1—2 Sekunden mit der maschinenmässigen Sicherheit eines jeden Reflexes geschieht, so kann man das Thier loslassen, ohne dass es seine eigenthümliche Haltung aufgibt.

Dabei dauert das Quaken in der Regel noch kurze Zeit an und wird nicht selten 20—30 Mal hintereinander wiederholt. Da jede einzelne Quakbewegung das Thier in seiner Stellung durch einen Ruck in der Längsaxe erschüttert, so kommt es bisweilen vor, dass der Frosch bei besonders starkem Quakreflex nach vorn überfällt und dann in seine normale Stellung zurückkehrt. Das ist indessen nicht die Regel. Gewöhnlich hört vielmehr das Quaken nach kurzer Zeit auf und alsdann bleibt das Thier in seiner sonderbaren Haltung, auf steifen Beinen, mit gekrümmtem Rücken unbeweglich stehen und bietet so einem jeden, der diese Stellung noch nicht gesehen hat, ein überaus komisches Bild.

Besser als jede lange Beschreibung giebt Fig. 2 u. 3¹⁾ eine

1) Die Abbildungen sind nach photographischen Zeitaufnahmen angefertigt, die ich mit Zeiss'schen Linsen gemacht habe. Bei den ungünstigen Lichtverhältnissen im Zimmer während der schlechten Jahreszeit war eine Expositionsdauer von durchschnittlich 20 Sekunden erforderlich. Da die Photographien trotzdem vollständig scharfe Contouren besitzen, so ist daraus zu ersehen, wie vollkommen still die Thiere während dieser Zeit waren.

Vorstellung von der eigenthümlichen Haltung des Thieres. Die Abbildung lässt auch das wesentliche Moment, das diesen Zustand des Frosches charakterisirt, deutlich erkennen. Es ist eine tonische Contraction, die über die verschiedensten Skelettmuskeln verbreitet ist, mit anderen Worten ein ausgebreiteter Reflextonus. Es liegt in der Natur der Sache, dass man bei dieser Erscheinung nicht alle Muskeln auf ihren Contractionszustand untersuchen kann. Bei einigen, wie z. B. den Bauehmuskeln, kann man denselben durch Betasten prüfen. Besonders deutlich aber kann man die tonische Contraction der Extensoren der vorderen Extremitäten sowie der Abduetoren und der Extensoren der hinteren Extremitäten bereits aus der Photographie Fig. 2 und 3 entnehmen. Die Extension im Kniegelenk ist in Fig. 3 stärker als in Fig. 2, im letzteren Falle so beträchtlich, dass die Kniee den Boden nicht berühren. Es werden also durch den mechanischen Reiz an den Seiten der Rumpfhaut auf reflectorischem Wege ziemlich starke tonische Contraktionen in allen Körperregionen hervorgerufen.

Die Dauer dieser tonischen Contraction ist sehr verschieden und hängt vor allem von der Lebensfrische und dem Kräftezustande des Individuums ab. In manchen Fällen hält der Tonus nur einige Minuten an, in einzelnen Fällen sah ich ihn mehr als 1 Stunde bestehen. Durchschnittlich dauert er etwa 10—20 Minuten. Dabei ist die Rückkehr in den normalen Zustand ebenfalls ziemlich verschieden. Zunächst kann man durch jeden Reiz, der den Frosch veranlasst, seine Stellung zu verändern, vor allem durch Anblasen, Anstossen, Berühren oder Kneifen sofortiges Aufhören des Tonus und Rückkehr des Thieres in seine gewöhnliche Hoekstellung herbeiführen. Auch optische Reize habe ich in dieser Beziehung bisweilen wirksam gefunden. Bemerkenswerth ist es, dass häufig bei den Thieren das Aufhören des Zustandes leichter zu erreichen ist, wenn sie nur kurze Zeit, weniger leicht, wenn sie lange Zeit in demselben verharret haben. Stört man den Frosch nicht in seinem tonischen Erregungszustande, so hört entweder nach Ablauf einiger Zeit der Tonus ziemlich unvermittelt auf und das Thier nimmt wieder seine gewöhnliche Stellung ein, oder der Tonus lässt im Laufe längerer Zeit ganz allmählich nach, so dass das Thier in seiner eigenthümlichen Stellung mehr und mehr zu-

sammensinkt, ohne zunächst in seine normale Hoekstellung zurück-zukehren (Fig. 4). Die Kniee berühren den Boden nach einiger Zeit, der Kopf sinkt tiefer und tiefer, Kinn, Brust und Bauch erreichen die Unterlage, indem die vorderen Extremitäten sich im Schulter- und Ellenbogengelenk mehr und mehr beugen und in dieser zusammengesunkenen Stellung verharret der Frosch dann oft mehrere Stunden (Fig. 4). Ich sah Frösche über drei Stunden in diesem Zustande,



Fig. 4.

dann standen sie plötzlich von selbst auf und nahmen ihre alte Hoekstellung wieder ein. Beim Zusammensinken beginnt gewöhnlich der Tonus in den hinteren Extremitäten zuerst nachzulassen, erst viel später auch in den vorderen, sodass die Thiere meist mit den Obersehenkeln schon die Unterlage berühren, während der Vordertheil des Körpers auf den vorderen Extremitäten noch hoch steht. Ueberhaupt ist der Tonus der Muskeln in den vorderen Extremitäten gewöhnlich stärker als in den hinteren, wie er ja auch hier durch die Reizung zuerst hervorgerufen wird; doch kommt es vor, dass namentlich bei stärkerem Druck oder Reiben der Rumpfsseiten auch die hinteren Extremitäten fast vollständig gestreckt werden.

Hat der Tonus aufgehört, so kann man das Thier sofort durch sanften Druck auf die Seitenhaut des Rumpfes von neuem in reflectorischen Tonus versetzen und dieses Experiment noch sehr oft hintereinander wiederholen. Bald freilich machen sich Ermüdungsercheinungen bemerkbar, das Nachlassen der tonischen Contraction tritt immer früher ein und die Dauer und Intensität des Reflextonus wird immer geringer. Schliesslich richtet sich der Frosch beim Reizen nur noch kurz auf, um sogleich wieder zusammenzusinken. Erst nach einiger Zeit der Erholung kann dann

von neuem ein Reflextonus von längerer Dauer und grösserer Intensität erzielt werden.

Schliesslich scheint es mir bemerkenswerth, dass nur mechanische Hautreize, die in der angegebenen Weise auf den Frosch ausgeübt werden, den Reflextonus zu erzeugen im Stande sind. Dass es nicht der Druck auf die Brust- und Bauchmuskeln, auf die Wirbelsäule oder endlich auf die Eingeweide ist, sondern der mechanische Hautreiz, welcher den Reflextonus hervorruft, wurde durch Versuche an enthäuteten Fröschen festgestellt, bei denen sich durch kein Mittel mehr die Erscheinung eines ausgebreiteten Tonus erzielen lässt. Dass ferner nur mechanische Reize wirksam sind, ergab das vollkommen negative Resultat aller Versuche mit chemischen, thermischen und electricen Reizen. Alle diese verschiedenen Reizqualitäten lösen stets nur eine einzelne Reflexbewegung aus, sei es eine Wischbewegung, wie sie bei schwächeren Reizen die Regel ist, sei es eine Sprung- oder Kriechbewegung, wie sie bei stärkeren Reizen vielfach beobachtet werden kann. Wir haben in diesem Verhalten ein sehr typisches Seitenstück zu der schon von Meihuizen¹⁾ gefundenen, vor einigen Jahren im hiesigen Institut von Schliek²⁾ genauer untersuchten Erscheinung, dass auch strychninisirte Frösche sich gegen chemische und mechanische Hautreize durchaus verschieden verhalten, insofern auch bei ihnen durch chemische Reize kein allgemeiner Reflex tetanus ausgelöst werden kann.

Nachdem ich die Erscheinungen des ausgebreiteten Reflextonus bei grosshirnlosen Temporarien im Vorstehenden geschildert habe, ist die Frage berechtigt, wie sich normale Thiere in dieser Hinsicht verhalten. Diese Frage ist einfach zu beantworten. Normale Temporarien zeigen die Erscheinungen des Reflextonus ebenfalls deutlich, aber mit dem Unterschiede, dass hier das Zustandekommen und die Dauer der Erscheinungen durch intercurrente Impulse vom Grosshirn her häufig erschwert und gestört wird.

1) Meihuizen: „Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks“. In diesem Archiv Bd. 7.

2) Schliek: „Zur Kenntniss der Strychninwirkung“. In diesem Archiv Bd. 47, 1890.

Je lebhafter ein Frosch ist, je mehr Abwehr- und Fluchtbewegungen er ausführt, um so schwerer ist es, ihn in den Zustand des ausgebreiteten Reflextonus zu versetzen oder ihn, wenn dies gelungen ist, in demselben zu erhalten. Die einzelnen Individuen sind in dieser Beziehung sehr verschieden. Dennoch lässt sich die Erscheinung, soweit meine Erfahrung reicht, fast bei jedem Exemplar mehr oder weniger deutlich beobachten. Individuen, die weniger lebhaft sind, stehen nicht selten 5—10 Minuten in der typischen Stellung der Fig. 2 und 3. Dann setzen sie sich plötzlich nieder oder springen fort, besonders, wenn sie durch irgend einen Sinneseindruck gestört werden. Da ich meine Versuche in den Monaten Februar bis Juli sowohl an überwinterten wie an frisch eingefangenen Individuen angestellt habe, so glaube ich sagen zu können, dass das Zustandekommen der Erscheinung von der Jahreszeit und dem Ernährungszustande der Thiere unabhängig ist.

Bemerkenswerth ist aber das Verhalten der viel lebhafteren Esculenten. Bei ihnen ist die Erscheinung des ausgebreiteten Reflextonus nur schwach angedeutet, sodass sie selbst an grosshirnlosen Thieren nie ohne weiteres in die Augen fällt. So auffallende und sonderbare Stellungen, wie sie die Temporarien ausnahmslos zeigen, kommen bei Esculenten niemals vor. Dennoch bemerkt man eine Andeutung der Erscheinung, indem sich grosshirnlose Thiere, in der oben beschriebenen Weise gereizt, auf den Vorderextremitäten unter Quaken und Aufblähen aufrichten und den Rücken etwas krümmen, um in dieser Stellung einige Zeit zu verharren. Ein Erheben auf den hinteren Extremitäten, die ja hier auch viel kürzer und gedrungener sind im Verhältniss zu dem schweren, massigen Rumpf, habe ich nie beobachten können. Ebenso wie die Esculenten verhält sich der Ochsenfrosch, der auch schon in seiner äusseren Erscheinung mehr Aehnlichkeit mit *Rana esculenta* hat, als mit der schlankeren *Rana temporaria*.

Das Verhalten der Reflexerregbarkeit im Zustande der tonischen Erregung.

Bei einer eingehenderen Beschäftigung mit dem eigenthümlichen Erregungszustande, in den die Frösche auf die oben angegebene Weise versetzt werden können, lag es nahe, zu prüfen, ob etwa die Reflexerregbarkeit in diesem Zustande tonischer Erregung

eine Veränderung nach der einen oder anderen Seite hin erfährt. Schon eine oberflächliche Prüfung beim grosshirnlosen Frosch zeigt, dass die Reflexe auch im tonischen Erregungszustande noch sämmtlich erhalten sind. Der Corneareflex und der Quakreflex können auf die gewöhnliche Weise ausgelöst werden, ohne dass das Thier aus seiner eigenthümlichen Stellung zu seiner normalen Haltung zurückkehrte und den starken Tonus seiner Extremitäten verlöre. Bei Berührungen der Hüftgegend, des Steisses, der Zehen etc. treten ebenfalls die entsprechenden Reflexbewegungen auf. Dabei pflegt das Thier fast stets sofort im Moment der Bewegung den starken Tonus in seinen sämmtlichen Muskeln zu verlieren und seine gewöhnliche Hockstellung wieder einzunehmen. Viel schwieriger ist es genauer zu untersuchen, ob die Reflexerregbarkeit herabgesetzt oder erhöht ist. Ich habe zu diesem Zweck mechanische, chemische und electrische Reize benutzt. Die mechanischen eignen sich wegen der Schwierigkeit ihrer feineren Abstufung weniger zu diesen Versuchen und so würde ich dem Umstande, dass ich gegenüber dem ruhenden Frosch beim tonisch erregten weder eine Steigerung noch eine Herabsetzung bemerken konnte, kein grosses Gewicht beilegen, wenn nicht die Prüfung mit chemischen und electrischen Reizen dasselbe Ergebniss gehabt hätte. Die Versuche mit chemischer Reizung machte ich in der Art, dass ich zunächst für den ruhenden grosshirnlosen Frosch, der jedesmal wieder sorgfältig abgespült wurde, denjenigen Säuregrad einer Essigsäurelösung aufsuchte, bei dem vorsichtiges Betropfen der Hüftgegend oder der Zehen eben gerade die entsprechende Reflexbewegung auszulösen im Stande war, um darauf das Verhalten des Frosches im Zustande des Reflextonus gegen die gleiche Lösung zu prüfen. Bei diesen Versuchen, die in grösserer Zahl an verschiedenen Individuen angestellt wurden, liess sich weder in Bezug auf die Höhe der Reizschwelle noch in Bezug auf die Dauer der Reactionszeit ein wesentlicher Unterschied zwischen dem ruhenden und dem tonisch erregten Frosch bemerken. Das gleiche Ergebniss hatten schliesslich auch die Versuche mit electrischer Reizung. An den Platinelectroden waren kurze, feuchte Fäden befestigt worden, die auf die Zehen der hinteren Extremität vorsichtig aufgelegt wurden. Dann wurde mit einzelnen Inductionsöffnungsschlägen die Reflexerregbarkeit geprüft. Auch hier konnte ich zwischen beiden Zuständen Unterschiede in der Höhe der Reizschwelle nur innerhalb solcher Gren-

zen finden, innerhalb deren auch sonst beim ruhenden sowohl wie beim tonisch erregten Frosch Schwankungen bemerkbar sind. Demnach muss ich, obgleich wohl ein anderes Ergebniss von vornherein wahrscheinlicher gewesen wäre, doch sagen, dass nach meinen Erfahrungen die Reflexerregbarkeit im Zustande der tonischen Erregung keine merkliche Herabsetzung oder Steigerung erfährt.

Ich möchte indessen diesen Satz nicht aussprechen, ohne zugleich noch auf folgende Erscheinung aufmerksam gemacht zu haben. Wenn man den Frosch, nachdem er auf die gewöhnliche Weise in Reflextonus versetzt worden ist, statt ihn loszulassen, umdreht und vorsichtig auf den Rücken legt, wobei die hinteren Extremitäten nach hinten und die vorderen in die Luft gestreckt zu sein pflegen, so sieht man in der grössten Zahl der Fälle, dass die Thiere nunmehr nach vorsichtigem Loslassen mit dem Oberkörper



Fig. 5.

unter Quaken rhythmisch auf- und abwärtsruckend beträchtliche Schwierigkeiten haben, sich wieder in ihre gewöhnliche Bauchlage zurückzubringen. Der Lagecorrectionsreflex ist bedeutend erschwert. In der Regel gelingt es dem Thier nach einigen Versuchen aufzustehen. Sehr oft aber, namentlich wenn das Quaken und die dadurch verursachten rhythmischen Bewegungen des Oberkörpers bald aufhören, lassen auch die Lagecorrectionsversuche nach und der Frosch bleibt mit ausgestreckten Extremitäten, wie in Fig. 5, auf dem Rücken liegen. In dieser Stellung kann der Frosch stundenlang verharren, wobei nur nach einiger Zeit der Tonus der Extremitätenmuskeln allmählich nachlässt, was besonders an den vorderen Extremitäten in dem Tiefersinken derselben zum Ausdruck kommt. Doch kommt es auch vor, dass die vorderen

Extremitäten länger als eine Stunde hoch in die Luft gestreckt bleiben. Ebenso wie in die Rückenlage kann man den Frosch in der angegebenen Weise unter gleichen Umständen auch in die Seitenlage bringen, in der er dann ebenso verharret wie in der Rückenlage. In allen diesen abnormen Stellungen ist die Reflex-erregbarkeit ebenfalls erhalten. Berührung der Zehen bewirkt An-



Fig. 6.

ziehen des betreffenden Beines (Fig. 6), Kitzeln der Lendenhaut ruft eine Wischbewegung hervor (Fig. 7), ohne dass der Frosch bei vorsichtiger Reizung seine Lage wechselte. Nachdem die Reflexbewegung ausgeführt ist, lässt der Frosch seine Extremität in der betreffenden Adductions- und Flexions-Stellung liegen, ohne



Fig. 7.

sie wieder zu strecken (Fig. 6 und 7). Die Neigung, aus diesen abnormen Lagen (Rücken- oder Seitenlage) nach Ausführung einer Reflexbewegung wieder in die normale Hoekstellung zurückzu-kehren, ist geringer als die Neigung, die Stellung der fauchenden Katze (Fig. 2 und 3) nach der gleichen Reizung wieder mit der gewöhnlichen Stellung zu vertauschen. Auch normale,

nicht grosshirnlose, Frösche bleiben, wenn man sie in Reflextonus versetzt hat, länger in der Rückenlage bewegungslos liegen als in der aufrechten Stellung der Fig. 2 und 3. Lässt man die Frösche sehr lange in der Rückenlage liegen, so kann man bisweilen, auch nachdem man sie zum Aufrichten veranlasst hat, noch eine Nachwirkung bemerken, die sich darin äussert, dass die Frösche, ohne von neuem in Reflextonus versetzt zu sein, beim Umlegen in die Rückenlage, immer noch mehr Schwierigkeiten mit dem Aufrichten haben als sonst. Erst nachdem man sie einige Male den Lagecorrectionsreflex hat ausführen lassen, geht er wieder so prompt wie vorher. Es macht sich also in Bezug auf den Lagecorrectionsreflex eine gewisse Depression der Reflexerregbarkeit geltend. Doch möchte ich auf diesen Punkt nicht allzugrosses Gewicht legen, da die Erscheinungen nicht bei allen Thieren deutlich zu erzielen sind und da bekanntlich, wie besonders Heubel¹⁾ gezeigt hat, auch Frösche, die nicht in der hier angegebenen Weise in tonischen Erregungszustand versetzt worden sind, wenn auch weniger leicht in aufgezwungener Rückenlage verharren.

Die centrale Bahn des ausgebreiteten Reflextonus.

Um den centralen Verlauf der Erregung zu ermitteln, welche den Eintritt eines allgemeinen Reflextonus verursacht und damit ein zusammenhängendes Bild des ganzen Reflexbogens zu gewinnen, war es nöthig, einige weitere Operationen auszuführen. Offenbar sind bei der Erscheinung des ausgebreiteten Reflextonus die motorischen Elemente im ganzen Verlauf des Rückenmarkes in Erregung, denn der Tonus erstreckt sich auf Muskelgruppen in den verschiedensten Theilen des ganzen Körpers. Es entsteht daher die Frage, auf welchem Wege die motorischen Elemente des Rückenmarks in ihren Erregungszustand versetzt werden. Hier liegen zwei Möglichkeiten vor. Entweder handelt es sich um einen ausgebreiteten Reflex, der allein im Rückenmark ablänft, wie etwa der Strychnin-

1) E. Heubel: „Ueber die Abhängigkeit des wachen Gehirnzustandes von äusseren Erregungen. Ein Beitrag zur Physiologie des Schlafes und zur Würdigung des Kircher'schen Experimentum mirabile“. In diesem Archiv Bd. 14. 1877.

tetanus; oder die Erregung des Rückenmarkes wird seinen motorischen Elementen erst auf dem Umwege über höher gelegene übergeordnete Elemente des Gehirns übermittelt. Die erstere Annahme hat von vornherein wenig Wahrscheinlichkeit für sich, denn es wäre bei dem durchaus normalen Grade der Reflexerregbarkeit aller Versuchsthiere kaum verständlich, wie ein ganz localer schwacher Hautreiz einen so über alle Körpertheile verbreiteten Reflex auszulösen im Stande sein sollte. Man wird also von Anfang an sein Auge auf höher gelegene Theile im Gehirn zu richten haben. Zu diesem Zweck trug ich systematisch von vorn her an einer grösseren Anzahl von Thieren die einzelnen Theile des Gehirns ab und überzeugte mich einige Tage nach der Operation von dem Verhalten des Reflextonus.

Das Zwischenhirn (d. h. der Thalamus opticus) kann zugleich mit dem Grosshirn entfernt werden, ohne dass das Zustandekommen des allgemeinen Reflextonus irgendwie beeinträchtigt würde. Auch die Decke des Mittelhirns (d. h. die Zwielhügel, der Lobus opticus anderer Autoren) kann ohne Einfluss auf die Entstehung der Erscheinung durch einen von hinten nach vorn geführten schrägen Schnitt abgetragen werden. Trennt man aber durch einen senkrecht zwischen dem Mittelhirn und der Kleinhirnleiste von oben nach unten gerichteten Schnitt die Basis des Mittelhirns von der Medulla oblongata, die hier bekanntlich beide ohne scharfe Grenze ineinander übergeben, so ist kein Mittel mehr im Stande die Reflexerscheinung hervorzurufen. Ich habe mich zu der Operation mit Vortheil des von Steiner¹⁾ für diesen Zweck angegebenen Messerchens bedient und dabei gefunden, dass die Mehrzahl der Frösche nach der Operation keine Zwangsbewegungen zeigte und sich bei guter Pflege durchschnittlich 1—2 Wochen ohne Störungen am Leben erhalten liess.

Die so operirten Frösche verhalten sich durchaus verschieden von denen mit intakter Basis des Mittelhirns. Beim sanften Berühren oder Streichen an der Seiten- oder Rückenhaut des Rumpfes ist keine Andeutung eines tonischen Reflexes mehr zu sehen. Die Thiere bleiben ruhig sitzen, ohne sich im mindesten aufzurichten. Drückt oder reibt man stärker, so machen sie energische Flucht-

1) J. Steiner: „Untersuchungen über die Physiologie des Frosehirsns.“ Braunschweig 1885.

bewegungen, indem sie fortspringen oder fortkriechen. Von einer tonischen Innervation aber ist keine Spur zu bemerken. Gleichzeitig ist auch der Quakreflex erloschen, wie bereits Beehterew¹⁾ und Steiner²⁾ bei mittellirnlosen Frösehen beobachtet haben.



Fig. 8.

Trotzdem ist der Lagecorrectionsreflex beim Umdrehen auf den Rücken erhalten und die Schwimmfähigkeit hat, abgesehen davon, dass der Frosch mit ausgestreckten Vorderextremitäten schwimmt, wie auch Steiner angiebt, nicht gelitten.



Fig. 9.

Interessant ist das Verhalten von Frösehen, bei denen man den Schnitt zwischen Mittel- und Kleinhirn nicht ganz senkrecht nach unten, sondern ein klein wenig schräg nach vorn geführt hat (Fig. 8).

1) Beehterew: „Ueber die Function der Vierhügel“. In diesem Archiv Bd. 33. 1884.

2) Steiner, l. c.

Diese Thiere haben noch die Fähigkeit, sich mit den vorderen Extremitäten reflectorisch starr aufzurichten behalten, indem sie bei mechanischer Reizung der angegebenen Stelle die Muskeln der Vorderextremitäten wie normale oder grosshirnlose Frösche innerviren. Dagegen ist in den hinteren Extremitäten kein Reflextonus mehr zu erzielen. Infolgedessen sitzen die Thiere nach sanftem Druck auf die Seitenhaut des Rumpfes auf steif gestreckten Armen langezeit bewegungslos da (Fig. 9), bis sie allmählich wieder zusammensinken oder plötzlich wieder in ihre gewöhnliche Stellung zurückkehren (Fig. 8).

Aus diesen Thatsachen geht hervor, dass der Reflexbogen, der dem Zustandekommen des allgemeinen Reflextonus zu Grunde liegt, die Neurone der Mittelhirnbasis als integrirendes Glied mit einschliesst.

Allein es liegen triftige Gründe vor anzunehmen, dass die Neurone der Zweihügelbasis nicht die einzige Station des Reflexbogens im Gehirn ist. Aus den Untersuchungen von Nothnagel¹⁾, Owsjannikow²⁾ am Kaninchen, Heubel³⁾ und Anderen am Frosch ist bekannt, dass in der Medulla oblongata am Boden der Fossa rhomboïdea, beim Kaninchen bis zum Pons hinauf, eine Gruppe von motorischen Elementen gelegen ist, von der aus die Skelettmuskeln in sämtlichen Theilen des Körpers innervirt werden können. Reizung dieser Gegend erzeugt allgemeine Krämpfe des ganzen Körpers, weshalb von Nothnagel für dieses Gebiet die Bezeichnung „Krampfcentrum“ eingeführt worden ist. Ich möchte ebenso wie Binswanger und Hermann diesen Ausdruck, der wie mancher ähnliche wohl dem übertriebenen Bedürfniss entsprang, für jede Erscheinung im thierischen Körper ein besonderes „Centrum“ anzunehmen, lieber vermeiden, denn das Wesentliche dieser Stelle besteht eben darin, dass hier motorische Neurone liegen, die mit tiefer gelegenen motorischen

1) Nothnagel: „Die Entstehung allgemeiner Convulsionen vom Pons und der Medulla oblongata aus.“ In Arch. f. pathol. Anat. und Physiol. Bd. XLIV.

2) Owsjannikow: „Ueber einen Unterschied in den reflectorischen Leistungen des verlängerten und des Rückenmarkes“. In Arb. a. d. physiolog. Anstalt zu Leipzig. Jahrgang IX. 1874.

3) Heubel: „Das Krampfcentrum des Frosches und sein Verhalten gegen gewisse Arzneistoffe.“ In diesem Archiv Bd. IX. 1874.

Neuronen des Rückenmarks in Verbindung stehen und so geordnet sind, dass die Erregung zusammengehöriger Complexe derselben geordnete Bewegungen der Skelettmuskeln des Körpers hervorruft. Diese motorischen Elemente der Medulla oblongata, die eine übergeordnete Sammelstation für sämtliche tiefer gelegene motorische Zellen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes bilden, sind offenbar in den Reflexbogen, der dem allgemeinen Reflextonus zu Grunde liegt, mit eingeschlossen. Die Neurone der Mittelhirnbasis sind sicher nicht motorischer Natur. Wie Steiner (l. e.) überzeugend für den Frosch gezeigt hat, liegen hier nur sensible Elemente. Wir werden uns also jedenfalls vorzustellen haben, dass ganz analog den Verhältnissen, die den einfachen Reflexen im Rückenmark zu Grunde liegen, auch im Gehirn der ausgebreitete Reflex von den sensiblen Elementen der Mittelhirnbasis durch die motorischen der Medulla oblongata hindurehgeht.

Diese Vorstellung gewinnt aber eine an Gewissheit grenzende Wahrscheinlichkeit, wenn man die Verhältnisse beim Frosch vergleicht mit den Erfahrungen, die Z i e h e n¹⁾ und B i n s w a n g e r²⁾ bei ihren Untersuchungen über den Ursprung der Epilepsie aus Reiz- und Durchschneidungsversuchen am Kaninchengehirn gewonnen haben. Ziehen hat in einwandsfreier Weise gezeigt, dass die tonische Componente des epileptischen Anfalls nicht corticalen Ursprungs ist wie die klonische, sondern dass sie tiefer gelegenen Gehirnthellen entspringt. Im Anschluss daran konnte bei einer eingehenderen Untersuchung der Gebiete im Boden der Rantengrube, deren Reizung tonische Krampfstände des Rumpfes, Kopfes und der Extremitäten sowie complicirtere Bewegungsersehnungen hervorruft, Binswanger nachweisen, dass diese Punkte reflectorisch von sensiblen Elementen her in Thätigkeit gesetzt werden, die hauptsächlich im Hintertheil des Pons gelegen sind und ihre Erregung besonders von den sensiblen Fasern des Trigemini her empfangen. Binswanger giebt seinen Resultaten in einem Schema Ausdruck, nach welchem der Reflexbogen beim Zustande-

1) Ziehen: „Ueber die Krämpfe infolge electrischer Reizung der Grosshirnrinde“. In Arch. f. Psychiatrie. Bd. XVII.

2) O. Binswanger: „Kritische und experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese des epileptischen Anfalls.“ In Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten Bd. XIX. 1888.

kommen dieser Krampferscheinungen folgenden Verlauf hat: Sensible Bahnen des Trigeminus, sensible Station im Haubentheile des Pons, motorische Station der Rautengrube, motorische Bahnen des Rückenmarks. Es dürften indessen sehr wahrscheinlich als sensible Bahn nicht bloß die Trigeminusfasern, sondern unter Umständen auch die langen Bahnen der sensiblen Hautnerven des Rumpfes und der Extremitäten beim Zustandekommen dieses Reflexes in Betracht zu ziehen sein.

In demselben Sinne wie die Untersuchungen Binswanger's sprechen auch die weiteren Erfahrungen Ziehen's¹⁾, und es ist zweifellos, dass beim Frosch die analogen Verhältnisse vorliegen. Was ich aus Ziehen's Ergebnissen aber noch besonders hervorheben möchte, ist die Thatsache, dass der tetanische Krampf, der jede mechanische Reizung im Gebiete der hinteren Vierhügel begleitet, „den Reiz minutenlang überdauert.“ Diese Erscheinung ist ein vollkommenes Analogon zu der langen Dauer des allgemeinen Muskeltonus, den man beim Frosch auf reflectorischem Wege durch kurzdauernden Druck auf die Seitenhaut des Rumpfes erzeugen kann. Gerade dieser Umstand, dass ein einmaliger, kurzdauernder, schwacher Reiz im Stande ist, eine oft mehr als eine halbe Stunde dauernde tonische Erregung centraler Elemente hervorgerufen, scheint mir der beachtenswertheste Punkt bei der Erscheinung des allgemeinen Reflextonus zu sein, wie ich ihn im Vorstehenden vom Frosch beschrieben habe, denn es dürfte nur wenige Gegenstücke zu dieser Thatsache geben, wie etwa die Beobachtungen von Bubnoff und Heidenhain²⁾, die beim Hunde in einem gewissen Stadium der Morphinumarkose ebenfalls tonische Contractionen nach kurzdauernder Reizung eintreten sahen. Man könnte in unserem Falle vielleicht auf die Vermuthung kommen, dass die Erscheinung mit einer Steigerung der Erregbarkeit zusammenhängt, die durch die Abtragung des Grosshirns in den tiefer gelegenen Gehirnthteilen als Reizwirkung hervorgerufen wird. Davon kann aber aus zwei Gründen keine Rede sein. Einerseits ist die

1) Ziehen: „Zur Physiologie der infracorticalen Ganglien und über ihre Beziehungen zum epileptischen Anfall.“ In Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten Bd. XXI. 1890.

2) Bubnoff und Heidenhain: „Ueber Erregungs- und Hemmungsvorgänge innerhalb der motorischen Hirncentren.“ In diesem Arch. Bd. 26. 1881.

Erscheinung wie gesagt auch bei normalen Fröschen zu beobachten, wenn sie auch aus naheliegenden Gründen nicht eine so lange Dauer zeigt wie nach Entfernung des Grosshirns, andererseits ist die Erscheinung des allgemeinen Reflextonus an den operirten Thieren unverändert auch nach sieben Wochen und noch länger zu beobachten, also zu einer Zeit, wo die Wunden längst vollkommen geheilt sind und alle Reizerscheinungen geschwunden sein müssten. Ich kann daher nicht umhin, den allgemeinen Reflextonus als eine normale physiologische Erscheinung bei Fröschen zu betrachten.

Als wesentlichstes Ergebniss der im Vorstehenden mitgetheilten Untersuchungen möchte ich zum Schluss noch einmal die folgenden Punkte zusammenfassen. Durch Druck oder Reiben der Seitenhaut des Rumpfes wird bei *Rana temporaria* auf reflectorischem Wege eine tonische Contraction der Muskeln in allen Körpergebieten hervorgerufen, die den Reiz längere Zeit, bei grosshirnlosen Individuen unter Umständen eine Stunde überdauert, so dass das Thier mit gekrümmtem Rücken in Katzenbuckelstellung auf gestreckten Extremitäten unbeweglich stehen bleibt. Andere als mechanische Reize vermögen den allgemeinen Reflextonus nicht zu erzeugen. Eine Veränderung der Reflexerregbarkeit ist in diesem Zustande nicht nachweisbar. Als Bahn des tonischen Reflexes sind zu betrachten, die sensiblen Hautnerven, die sensiblen Ganglien des Rückenmarks, die langen aufsteigenden Leitungsbahnen des Rückenmarks, die sensiblen Elemente der Mittelhirnbasis, die motorischen Gebiete der Medulla oblongata, die absteigenden motorischen Leitungsbahnen des Rückenmarks, die motorischen Ganglien des Rückenmarks und die motorischen Spinalnerven.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES RÉSULTATS DU

TRAITEMENT CHIRURGICAL

DES

TUMEURS DE LA VESSIE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Juillet 1899

PAR

Isidore COMBES

Né à Pibrac (H^{te}-G^{ne})

NOMS DES EXAMINATEURS

MM. JEANNEL, , *Président.*

AUDRY.

VIEUSSE. ✱

BAUBY.

Assesseurs.

TOULOUSE

IMPRIMERIE VIAELLE & PERRY

1, RUE DU MAY, 1

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. LABÉDA, $\odot$ I.
ASSESEUR	DUPUY, $\odot$ I.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. CHARPY, $\odot$ I.
Histologie normale	TOURNEUX, $\odot$ A.
Physiologie	ABELOUS, $\odot$ A.
Anatomie pathologique	TAPIE, $\odot$ A.
Pathologie et Thérapeutique générales	HERRMANN, $\odot$ I.
Pathologie interne	ANDRÉ, $\ast$, $\odot$ I.
Pathologie externe	PÉNIÈRES, $\odot$ A.
Médecine opératoire	LABÉDA, $\odot$ I.
Thérapeutique	SAINT-ANGE, $\odot$ I.
Hygiène	GUIRAUD, $\odot$ I.
Clinique médicale	CAUBET, $\ast$, $\odot$ I.
Clinique chirurgicale	MOSSÉ, $\ast$, $\odot$ A.
Clinique obstétricale	JEANNEL, $\odot$ I.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHALOT, $\odot$ A.
Clinique des maladies mentales	CROUZAT, $\odot$ A.
Pharmacie	AUDRY.
Chimie et Toxicologie	RÉMOND, $\odot$ A.
Matière médicale	DUPUY, $\odot$ I.
Histoire naturelle	FRÉBAULT, $\odot$ I.
	BRAEMER, $\odot$ I.
	LAMIC, $\odot$ A.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie topographique	MM. SOULIÉ.
Physique	MARIE, $\odot$ A.
Chimie	GÉRARD.
Histoire naturelle	SUIS.
Médecine légale	GUILHEM.
Bactériologie	MOREL, $\odot$ A.
Clinique des maladies des enfants	BÉZY, $\odot$ A.
Clinique ophthalmologique	VIEUSSE, $\ast$.
Hydrologie	GARRIGOU, $\odot$ A.
Pathologie expérimentale	MAUREL, $\ast$, $\odot$ A.
Obstétrique aux sages-femmes	AUDEBERT.

AGRÈGÉS EN EXERCICE

Pathologie interne et Médecine légale	MM. MOREL, $\odot$ A.
Chirurgie	RISPAL.
Accouchements	FRENKEL.
Anatomie et Histologie	BAUBY.
Physiologie	CESTAN.
Chimie	AUDEBERT.
Physique	SOULIÉ.
Pharmacie	BARDIER, $\odot$ A.
Secrétaire de la Faculté	GÉRARD.
	N.
	N.
	M. CHAUDRON, $\odot$ I.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891).

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE

MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE DOCTEUR JEANNEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

A TOUS MES MAÎTRES

AVANT-PROPOS

L'utilité du traitement chirurgical des tumeurs de la vessie est aujourd'hui universellement admis.

Le seul point encore discutable a rapport au moment et au genre de l'opération.

Certains auteurs préconisent l'intervention précoce, c'est-à-dire dès que les premiers symptômes permettent de poser le diagnostic ; ils espèrent ainsi pouvoir pratiquer une intervention plus complète.

D'autres, au contraire, sont d'avis d'attendre une aggravation des accidents, soit du côté de la fonction urinaire, soit du côté de l'état général du malade.

En nous appuyant sur les résultats obtenus dans l'un et l'autre cas, nous tâcherons de démontrer quelle sera la meilleure méthode à suivre.

Notre sujet comprendra, dans un premier chapitre, un exposé rapide de l'histoire de la question. Dans le second, nous étudierons les indications et les contre indications de l'opération. Les principaux modes de traitement seront mentionnés dans le troisième. Le quatrième contiendra les observations. Les résultats obtenus feront l'objet du cinquième.

Nous poserons ensuite nos conclusions.

Mais avant d'aborder le sujet de notre travail, nous sommes heureux d'adresser nos plus sincères remerciements à tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, qui nous ont dirigé avec tant de dévouement dans nos études médicales.

Que M. le professeur Jeannel, en particulier, nous permette de lui adresser le témoignage de notre vive reconnaissance pour les marques d'estime qu'il nous a accordées, en nous communiquant les sept observations publiées dans cette thèse et en nous faisant l'honneur de la présider.

Que Messieurs les professeurs André, Audry, St-Ange, Bézy, Bauby et Rispal reçoivent l'hommage de notre vive gratitude, pour les savantes

leçons qu'ils nous ont professées et les marques de bienveillance qu'il nous ont témoignées.

Nous ne saurions oublier les marques de sympathie que nous a accordées M. le D^r Gally ; nous le remercions sincèrement.

Que notre ami le D^r Montalègre veuille aussi accepter l'hommage de notre sincère affection.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Le traitement vraiment chirurgical des néoplasies vésicales est de date récente. Jusqu'à ces derniers temps, les notions anatomo-pathologiques et cliniques étaient très peu avancées. Aussi les chirurgiens s'aventuraient rarement à les attaquer de propos délibéré.

La première intervention remonte à Couillard, de Lyon, qui en 1639 extirpa par la voie périnéale une tumeur de la vessie ; malgré son succès, cette heureuse tentative ne fut pas de longtemps renouvelée. Aussi faut-il arriver au chirurgien Colot qui, vers 1727, pratiqua quelques extirpations de fungus de la vessie au cours de la taille périnéale. Quelques succès opératoires firent condamner l'intervention.

Vers la fin du XVIII^e siècle, Chopart, dans son *Traité des maladies des voies urinaires*, préconise,

dans les cas de rétention par caillots, l'aspiration encore employée aujourd'hui.

Au point de vue de l'extirpation, Chopart se montre très réservé ; il en reconnaît la possibilité, mais considère l'opération comme devant être exceptionnelle.

Civiale se montre un peu plus entreprenant ; il prétend que les tumeurs bénignes doivent être extirpées et il pose les bases du traitement chirurgical.

Mais ses contemporains ne partagèrent pas sa manière de voir ; et les quelques extirpations que l'on pratiqua restèrent isolées.

Aussi la thérapeutique des tumeurs vésicales était-elle bien limitée ; on se contentait de traiter, le plus souvent médicalement, les symptômes menaçants, sans jamais s'attaquer à leur cause.

Aussi peut-on faire remonter l'histoire du traitement à Billroth, qui en 1874 extirpa, de propos délibéré, une tumeur vésicale chez un enfant de 12 ans.

Il fit d'abord la taille périnéale, qui à cause des dimensions de la tumeur fut jugée insuffisante ; dans la même séance, il attaqua la tumeur par la voie hypogastrique et parvint à l'énucléer.

Cette hardiesse opératoire fut couronnée de succès ; aussi trouva-t-il de nombreux imitateurs.

Wolkmann veut suivre son exemple ; il cherche

à extirper une tumeur chez un homme de 54 ans, mais, moins heureux que son prédécesseur, son malade meurt de péritonite le cinquième jour.

Simon conseille d'extirper les tumeurs de la vessie chez la femme par les voies naturelles ; il préconise la dilatation ou l'incision de l'urèthre pour arriver dans la vessie ; son procédé est à la fois explorateur et curateur.

Thompson, en 1880, pratique sa première boutonnière périnéale, qui lui servira à poser le diagnostic et à enlever la tumeur dans les cas positifs.

Cette opération est acceptée avec enthousiasme par les chirurgiens anglais.

En France elle n'eut pas le même succès, et à part Sabathier, Horteloup et Guyon, qui la trouvèrent défectueuse, elle ne fut pour ainsi dire pas employée. Simon fit accepter sa méthode par les chirurgiens allemands, et dans le cas de tumeurs volumineuses, il décrivit sa taille vaginale en T.

Les ouvrages se multiplient. Thompson publie le premier travail d'ensemble ; il tire de l'analyse des observations l'ébauche de l'anatomie pathologique et du diagnostic.

Les premiers travaux de l'Ecole française apparaissent. Féré publie une intéressante communication sur le cancer de la vessie.

Guyon, grâce à de patientes recherches, perfectionne la technique de la taille hypogastrique et

règle de façon très précise les divers temps opératoires ; et de l'examen des faits cliniques, et de l'analyse des symptômes fonctionnels, pose les bases du diagnostic des tumeurs de la vessie ; et la taille périnéale devient une intervention exploratrice le plus souvent inutile ; aussi est-elle abandonnée de tous les chirurgiens français.

Au congrès de chirurgie de 1886, la taille hypogastrique est définitivement adoptée par la majorité des opérateurs.

Petersen apporte quelques modifications, il invente son ballon, qui rend quelques services.

Trendelenburg propose la position déclive de la tête, avec élévation du bassin, ainsi que la taille transversale dans le but d'éviter la séreuse péritonéale.

La position de Trendelenburg ne tarde pas d'être adoptée pour la taille hypogastrique, ce qui en favorise le manuel opératoire.

Le cystoscope fait son apparition, et dès 1887 il est constamment employé par Guyon et ses élèves, il permet de préciser le diagnostic dans les cas douteux.

A mesure que les néoplasies sont mieux connues, nous voyons les interventions chirurgicales devenir plus audacieuses.

Bardenheuc extirpe la vessie à un homme, mais sans succès ; Pawlich pratique la première

cystectomie totale avec succès, et il peut présenter sa malade deux ans et demi après au congrès des chirurgiens allemands.

Mais à côté de ces hardiesses opératoires, plusieurs interventionnistes, plus modestes, cherchent à rendre la paroi vésicale plus accessible au chirurgien.

C'est dans ce but que Helferich Bramann, Clado, Albarran pratiquent leurs résections osseuses.

Je terminerai ce court exposé historique par la mention de l'effrayante intervention de M. le professeur Von Weniwarter, qui, le 3 janvier 1898, extirpa toute la vessie et les organes génito-urinaires pour une énorme tumeur. Le succès opératoire fut d'ailleurs complet : malheureusement l'observation, publiée un mois et demi après l'intervention, ne nous montre pas le résultat thérapeutique. Il est d'ailleurs rare que de pareils délabrements soient justifiés dans le traitement des tumeurs en général, l'envahissement des voies lymphatiques disséminant au loin la néoplasie, contre indiquent une aussi grave intervention.

CHAPITRE II

INDICATIONS ET CONTRE INDICATIONS

INDICATIONS OPÉRATOIRES

Les tumeurs vésicales étaient considérées au point de vue anatomo-pathologique et clinique comme formant une classe à part ; aussi les chirurgiens, se fondant sur la lente évolution de ces néoplasmes, n'osaient pas leur appliquer les procédés d'extirpation employés pour les autres tumeurs. La crainte de l'infection et de la récurrence justifiait leur abstention.

Grâce aux progrès de la chirurgie contemporaine, l'infection a presque disparu dans ces interventions et la récurrence devient de moins en moins fréquente, grâce à une extirpation plus étendue. Des connaissances anatomo-pathologiques, plus approfondies, ont permis de constater la transformation assez fréquente de tumeurs bénignes en tumeurs malignes.

Aussi les indications opératoires deviennent de plus en plus formelles ; car souvent l'intervention est non-seulement commandée par la malignité histologique de la tumeur, mais encore par la gravité des symptômes.

C'est ce qui nous permet de dire avec Albarran « toute tumeur de la vessie étant maligne ou pouvant le devenir, doit être opérée sitôt le diagnostic posé. »

Si les malades étaient ainsi opérés au début, l'on obtiendrait de bien meilleurs résultats ; l'état général serait plus satisfaisant, les tumeurs plus petites ; et conséquemment l'extirpation plus facile et les succès plus fréquents.

Le genre de l'intervention dépendra de la forme clinique de la tumeur. C'est ainsi que dans les tumeurs bénignes pédiculées l'extirpation de la tumeur sans résection de la paroi vésicale sera suffisante.

Dans les tumeurs bénignes sessiles, l'intervention devra être plus large ; la résection de la paroi vésicale s'impose dans la majorité des cas.

Dans les tumeurs malignes pédiculées ou sessiles, la résection de la paroi vésicale est la règle ; et cette résection doit dépasser les limites apparentes de la néoplasie ; dans les tumeurs infiltrées les indications sont très variables : si la tumeur est petite et récente l'on peut tenter l'extirpation avec large

résection de la paroi ; si la tumeur est grosse, l'extirpation n'est guère possible, car la récurrence est la règle.

Quant à l'extirpation totale de la vessie avec la tumeur, les indications restent limitées ; car l'opération est très grave et les résultats incertains, et il faut toujours se demander si le sacrifice opératoire est en rapport avec le bénéfice qu'on en attend.

Aussi à ce point de vue les indications seront différentes selon qu'il s'agit d'une femme ou d'un homme ; car chez l'homme les résultats avaient été déplorables jusqu'en ces derniers temps ; chez la femme, au contraire, l'observation de Pawlick montre un succès durable. Aussi, à l'exemple de ce dernier, la cystectomie totale pourrait être employée dans le cas de tumeurs bénignes multiples rendant impossible la résection partielle.

CONTRE INDICATION

La cure radicale des tumeurs vésicales présente un certain nombre de contre indications que l'on peut classer en deux groupes :

1° Contre indications tirées du malade.

2° Contre indications tirées de la tumeur.

1° Contre indications tirées du malade. — Les tumeurs vésicales présentant chez l'enfant et chez

le vieillard une malignité particulière, la récidive se produit avec une rapidité effrayante, aussi les deux extrêmes de la vie contre indiquent l'opération.

Les lésions avancées de l'appareil circulatoire et rénal, contre indiquent également l'opération. Les maladies chroniques, à une période avancée, sont aussi une contre indication.

2° Contre indications tirées de la tumeur. — Le grand développement de la tumeur peut être une contre indication, surtout si l'état général est mauvais. La propagation de la tumeur aux parties voisines et les métastases néoplasiques dans d'autres organes sont aussi une contre indication.

L'hématurie, la cystite, les lésions rénales légères ne sont pas une contre indication ; au contraire, l'opération améliore ces symptômes.

CHAPITRE III

TRAITEMENT

Le traitement des tumeurs vésicales peut être ou curatif ou palliatif. Ayant examiné dans le chapitre précédent les indications du traitement, nous passerons de suite à son étude; suivant l'étendue des lésions, le traitement comprendra trois interventions différentes.

1° Extirpation de la tumeur sans résection de la vessie.

2° Extirpation de la tumeur et résection partielle de la vessie.

3° Extirpation de la tumeur et résection totale de la vessie.

1° EXTIRPATION DE LA TUMEUR SANS RÉSECTION DE LA VESSIE

L'extirpation de la tumeur sans résection

de la vessie est le mode de traitement le plus ancien. Plusieurs procédés ont été décrits pour aborder la vessie; j'énumèrerai les principaux, me réservant de décrire ensuite celui qu'emploie M. le professeur Jeannel.

1° Procédé de Guyon (taille hypogastrique verticale).

2° Procédé Trendelenburg (taille transversale).

3° Procédé de taille médio-latérale ou médio-bilatérale.

4° Procédé Helferich (résection définitive du pubis).

5° Procédé Clado (fenêtre pubio-hypogastrique).

6° Procédé Albarran (symphyséotomie).

7° Procédé de taille sous-pubienne.

1° Procédé de Guyon.

Taille hypogastrique verticale.

Description de la méthode de Guyon telle qu'elle est appliquée dans le service de M. le professeur Jeannel.

La veille de l'opération, le malade est purgé; le matin on lui administre un lavement pour débarrasser son rectum. On rase le champ opératoire, on l'aseptise. Le malade est ensuite chloroformé, placé sur la table de Trendelenburg.

Pas de ballon de Pétersen. La cavité vésicale est lavée à l'eau boriquée, et la vessie est distendue par une certaine quantité de liquide; on place un lien sur la verge pour empêcher le refoulement du liquide entre la sonde et le canal.

La peau est incisée sur une longueur de huit à douze centimètres à partir du pubis. Le tissu graisseux sous-cutané est aussi sectionné, et l'aponévrose des muscles droits apparaît.

L'aponévrose est sectionnée suivant la ligne blanche, les muscles droits sont séparés; les lèvres de la plaie abdominale étant maintenues écartées, l'index recourbé en crochet refoule la graisse sous-péritonéale ainsi que la séreuse, et le globe vésical apparaît. L'on renverse le lit; l'on passe des fils suspenseurs. On ponctionne la vessie entre les deux veines verticales. La rétraction de l'organe amène l'hémostase. (La section couche par couche est beaucoup plus hémorragique). L'on place un point à l'angle inférieur de la plaie, afin d'éviter les déchirures rétro-pubiennes.

La vessie est alors explorée dans tous les sens; pour faciliter cette exploration on éclaire la vessie soit au moyen de la lumière solaire directe ou réfléchie, soit au moyen de la lumière électrique. La tumeur est ensuite attaquée soit au bistouri, soit au thermo-cautère, et le point d'attache est fortement cautérisé.

La tumeur, préalablement saisie par le tenaculum de Guyon, est fortement attirée en dehors, ce qui favorise beaucoup l'exérèse.

Cette extirpation sans résection vésicale ne doit se faire que pour les tumeurs pédiculées ou pédiculisables; elle est permise pour les petites tumeurs sessiles bénignes. Le point d'implantation est cautérisé ou suturé au catgut. Dans les cas favorables, c'est-à-dire sans infection ni hémorrhagie probable, M. le professeur Jeannel fait le drainage vésical au moyen d'une sonde de Pezzer à trajet rétrograde, et la suture complète de la vessie et incomplète de la plaie abdominale, qu'il draine au moyen d'une mèche de gaz iodoformé ou d'un petit drain passant dans l'espace prévésical.

Si l'on craint l'infection ou l'hémorrhagie, on applique les tubes Guyon Perier, que l'on laisse à demeure trois ou quatre jours; et on fait ensuite une suture incomplète de la vessie et de la plaie abdominale.

On applique ensuite un pansement occlusif.

M. le professeur Jeannel a opéré de cette façon cinq hommes sans résection vésicale. Il a fait quatre sutures totales de la plaie vésicale, qui se sont bien réunies. Et une suture incomplète.

La mise en pratique de cette technique n'a pas eu de suite fâcheuse à déplorer.

Le professeur Audry, sous le nom de taille medio-latérale ou medio-bilatérale, combine les avantages de la taille transversale à ceux de la taille hypogastrique, tout en évitant les principaux inconvénients.

Le manuel opératoire est le même que celui de la taille hypogastrique jusqu'à l'ouverture de la vessie. Lorsque celle-ci est faite, on latéralise ou bilatéralise l'incision cutané-vésicale, sans sectionner complètement les droits.

L'on termine l'intervention comme dans la taille hypogastrique, en ayant soin de suturer, couche par couche, la plaie cutané-vésicale.

M. le professeur Audry trouve que cette modification favorise l'extirpation du néoplasme, donne beaucoup plus de jours et ne complique pas les suites opératoires.

2° EXTIRPATION DU NÉOPLASME

ET

RÉSECTION PARTIELLE DE LA VESSIE

Le domaine expérimental, grâce aux patientes recherches de Vincent, de Lyon, de Gluck et Zell, de Novaro, Tuffier, Poggi, etc., etc..., avait démontré la bénignité relative des résections partielles

de la vessie chez le chien. S'appuyant sur ces expériences, les chirurgiens ne tardèrent pas à employer cette précieuse ressource pour les néoplasmes vésicaux. A part les deux résections de Norton, qui passèrent inaperçues, nous trouvons la relation de l'opération de Sonnenberg qui pratiqua la résection intra-péritonéale de la vessie. Antal, Czerny, Bardenheuer publient des succès opératoires en suivant ces mêmes principes. Les observations se multiplient, et Clado, dans son traité des tumeurs, relève vingt-neuf résections partielles de la vessie.

Depuis, de nombreuses observations éparses ont été publiées ; et je pourrais moi-même ajouter à ce nombre les deux observations de mon maître M. le professeur Jeannel, qui sont publiées dans ce travail.

La résection partielle de la vessie pour tumeurs ne possède pas de manuel opératoire bien défini, car le chirurgien est obligé de modifier suivant les circonstances son plan opératoire.

Dans tous les cas l'on pourra diviser l'intervention en deux temps :

1° Le premier temps comprendra l'opération préliminaire ;

2° Le deuxième temps sera l'opération elle-même.

Premier temps. — L'opération préliminaire a

pour but de rendre accessible à l'opérateur la tumeur et la partie correspondante de la vessie ; ce résultat est obtenu par une des tailles sus-mentionnées. C'est surtout dans ces cas que les tailles intéressant les parois osseuses trouvent leurs indications.

Deuxième temps. — L'opération, elle-même, sera différente suivant la position de la tumeur.

L'on a pu diviser le mode de résection partielle de la vessie en trois catégories :

- 1° Résection extra-péritonéale ;
- 2° Résection intra-péritonéale ;
- 3° Résection de dedans en dehors.

RÉSECTION PARTIELLE EXTRA-PÉRITONÉALE

La résection extra-péritonéale est le procédé de choix, lorsqu'il peut être employé ; malheureusement ce procédé n'est applicable qu'à un nombre limité de régions vésicales. Ce procédé a été employé par Antal, Czenny, Guyon, Helferich, etc., pour des tumeurs de la paroi antérieure.

Les faces latérales peuvent être rendues extra-péritonéales, aussi ce procédé est-il applicable aux tumeurs des faces latérales.

L'on pourrait attaquer aussi par cette voie les tumeurs du col de la vessie.

RÉSECTION INTRA-PÉRITONÉALE

La résection intra péritonéale est sans contredit la plus grave. Plusieurs auteurs ont relaté, pour en démontrer la bénignité relative, de nombreuses observations de plaies et résections accidentelles intra-péritonéales, au cours d'opérations sur les organes génitaux de la femme, qui n'ont pas encore eu de conséquence fâcheuse lorsqu'elles ont été suturées de suite. C'est ainsi que Jackson a réuni 67 observations de plaies intra-péritonéales de la vessie, sans complications sérieuses.

Mais les plaies intra-péritonéales de vessie saine ne peuvent être comparées aux plaies de vessie néoplasiques ; le pronostic de ces dernières étant beaucoup plus grave.

Au succès de Sonnemberg on oppose les trois insuccès de Clarke, Dittel et Marsh. Les deux premiers malades moururent de péritonite et le troisième d'hémorrhagie.

Pour éviter les inconvénients inhérents à la méthode, c'est-à dire le contact de la néoplasie et du contenu vésical avec la séreuse, Clado a proposé, sous le nom de « Résection péritonéo-vésicale par manœuvres combinées », le procédé suivant, qui consiste :

1° A isoler le néoplasme dans la cavité vésicale

en provoquant l'adossement du péritoine en arrière ;

2° A quitter celui-ci, ouvrir et suturer la séreuse adossée de manière à l'isoler de la vessie ;

3° A revenir dans cette dernière pour réséquer la tumeur et suturer la vessie.

Clado prétend avoir réséqué facilement des portions de vessie variant de la paume de la main à une pièce de cinq francs, et dans un cas il a pu extirper toute la face péritonéale et une partie des faces latérales sans trop de difficultés.

RÉSECTION DE DEDANS EN DEHORS

Certaines régions de la paroi vésicale, telles que la base, le basfond et le trigone, sont difficilement accessibles au chirurgien, par suite de l'adhérence intime de leurs parois avec la séreuse abdominale. Aussi, M. le professeur Guyon a-t-il proposé, pour en faciliter la résection, d'attaquer ces régions de dedans en dehors.

Clado conseille de cathétériser d'abord les uretères afin d'éviter leurs blessures.

Deux cas bien distincts au point de vue du pronostic peuvent se présenter :

1° L'uretère est libre ;

2° L'uretère est englobé dans la tumeur.

1° L'uretère est libre ; l'opération est alors relativement facile ; on fait une incision circulaire de dedans en dehors, limitant la tumeur ; on attire fortement la paroi au moyen du tenaculum de Guyon et on arrive au tissu graisseux prérectal que l'on respecte. On libère, au moyen de quelques incisions, la paroi vésicale ainsi détachée. L'on comble ensuite la perte de substance au moyen d'une suture vésicale. Ce procédé a donné de bons résultats à Guyon, Bardenheuer, Lange et Helferich.

2° L'uretère est englobé dans la tumeur ; le premier temps, c'est-à-dire la résection de la paroi, se fait comme dans le premier cas. Le second temps consistera dans l'abouchement de l'uretère dans la cavité vésicale ; ou dans un des points que j'étudierai dans le chapitre suivant à l'occasion de la cystectomie totale.

3° EXTIRPATION DU NÉOPLASME ET RÉSECTION TOTALE DE LA VESSIE

C'est encore à l'expérimentation cadavérique et animale que les opérateurs se sont adressés pour tâcher de créer le manuel opératoire de la

cystectomie totale. Les résultats n'ont pas encore été brillants; quelques faits récents permettent d'en augurer de meilleurs.

La première cystectomie totale a été exécutée par Bardenheuer sur un homme de 57 ans présentant une tumeur maligne de la vessie.

Pawlick obtient le premier succès de cystectomie totale, et il peut présenter sa malade, deux ans et demi après l'intervention, au Congrès des chirurgiens allemands, parfaitement guérie.

Kuster opère un homme sans succès opératoire. Il est vrai de dire qu'il s'agissait d'un cancer vésico-prostatique, cas très défavorable au point de vue du pronostic.

Kummel enregistre un insuccès chez la femme.

Kossinki, au cours d'une hystérectomie, enlève la vessie néoplasique d'une femme, et malgré le traumatisme considérable, obtient le second succès de cystectomie totale.

M. le Dr Chalot obtient aussi un succès chez la femme.

Le premier succès chez l'homme est obtenu par Trendelenburg qui consécutivement à une néphrectomie fait l'extirpation de la vessie, et son malade guérit.

Enfin, Tuffier publie le premier succès de cystectomie totale en France, chez l'homme.

Le professeur Won Viniwarter clôture la série

heureuse des cystectomies totales, et son malade en retire une réelle amélioration.

La question capitale des cystectomies totales étant l'abouchement des uretères, je tâcherai de démontrer quels sont les meilleurs résultats obtenus suivant l'abouchement choisi.

L'abouchement a été pratiqué, suivant les opérateurs, dans les six points suivants :

- 1° Dans le rectum ;
- 2° Dans l'S illiaque ;
- 3° Dans l'urèthre ;
- 4° A la peau ;
- 5° Dans un diverticule isolé de l'intestin ;
- 6° Dans le vagin.

1° Abouchement dans le rectum.

Les premiers expérimentateurs, Gluck, Zell et Vincent, de Lyon, abouchèrent l'uretère dans le rectum ; les résultats ne furent pas brillants, car plusieurs chiens succombèrent, soit à l'infection, soit à l'hydronéphrose consécutive à l'oblitération de l'uretère. Bardenheuer pratique aussi l'abouchement de l'uretère dans le rectum et son malade meurt d'hydronéphrose.

Kuster emploie aussi l'abouchement au rectum et son malade est emporté par une péritonite et pyélo-néphrite ascendante.

Devant ces résultats peu favorables, la majorité des auteurs français ne se rallie pas à la greffe urétérale dans le rectum.

Chaput défend le procédé dans son travail expérimental ; il prétend même que cet abouchement est très pratique à réaliser.

Boari fait remarquer que chez les oiseaux il existe un cloaque ; il existe même une observation de Richardon, d'un enfant qui a vécu dix-sept ans avec une greffe congénitale de l'uretère dans le rectum.

Tous ces faits seraient en faveur de la greffe urétéro-rectale.

Boari, pour en faciliter le manuel opératoire et éviter l'oblitération du canal urétéral, emploie un bouton anastomotique qui lui a donné un succès.

Tuffier a employé la greffe urétéro-rectale et a obtenu un succès. Seulement il prétend que pour réussir il faut relever avec l'uretère le méat urétéral ; de cette façon, on évite l'infection ascendante et l'hydronéphrose.

Chaput a aussi publié deux succès opératoires de greffe urétéro-rectale, ainsi que M. le professeur Chalot.

Dernièrement encore, le professeur Won Viniwarter a abouché les uretères dans le rectum et a obtenu un succès.

2° Dans l'S illiaque

L'abouchement de l'uretère dans l'S illiaque a été moins meurtrier chez les chiens que dans le rectum ; Vincent, de Lyon, préfère cette portion de l'intestin. Trendelenburg, dans une cystectomie totale, a suturé l'uretère dans l'S illiaque et a obtenu la guérison de son malade.

3° Dans l'urèthre

La greffe uretéro-urétrale a été essayée expérimentalement par Schwartz à la clinique de Bassini ; à l'autopsie il a remarqué la formation d'une nouvelle vessie aux dépens des parois de l'uretère.

Albarran a employé chez l'homme la greffe uretéro-urétrale avec succès. A priori, lorsqu'elle est possible, elle devrait être la méthode de choix chez l'homme.

4° A la peau.

L'abouchement des uretères à la peau a très bien réussi expérimentalement chez les animaux de Gluck, Zeller, Poggi, Dastre. Mais chez l'homme c'est une mauvaise méthode parce qu'elle crée une infirmité repoussante.

Le Dentu l'a employé au cours d'une intervention abodominal, pour une section accidentelle de l'uretère ; la malade ne voulant plus la supporter, il fut obligé de pratiquer une néphrectomie.

5° *Dans un déverticule de l'intestin.*

Tizzoui et Pozzi ont proposé de créer une nouvelle vessie aux dépens d'une anse intestinale.

L'opération se fait en deux temps ; dans le premier, on isole une anse intestinale, pratique une exclusion intestinale ; on suture les deux extrémités, en ayant soin de les laisser adhérer à son mésentère ; on applique cette anse ainsi isolée au devant du col de la vessie ; on réunit les deux bouts d'intestin sectionné pour rétablir le cours des matières.

Dans le deuxième temps, qui a lieu quelques jours après, on pratique la cystectomie totale ; l'on abouche les uretères et l'urèthre dans la nouvelle vessie.

6° *Dans le vagin.*

La greffe uretéro-vaginale est le procédé de choix chez la femme, c'est à elle que l'on doit les premiers succès de la cystectomie totale.

Pour la malade de Pawlich et de Kassenki, cette

greffe n'eut pas d'inconvénient, car les femmes avaient passé la ménopause.

Tuffier se demande si chez une femme jeune l'on ne devrait pas pratiquer la castration ovarienne.

D'après les résultats que je viens d'exposer, il semble que chez l'homme la meilleure greffe soit l'uretéro-urétrale, lorsqu'elle est possible.

Dans les cas où elle n'est pas possible, la greffe de l'uretère dans le rectum ou dans l'S iliaque ; en n'oubliant pas de greffer le méat urétéral à l'intestin.

Chez la femme, le procédé de choix est la greffe uretéro-vaginale.

TRAITEMENT PALLIATIF

Les tumeurs de la vessie ne sont pas toujours justiciables d'un traitement curatif ; il existe un certain nombre de contre indications, que nous avons étudiées dans le chapitre précédent.

L'opération palliative sera alors indiquée, si la gravité des symptômes : hématurie, cystite, rétention et incontinence, prennent un caractère trop menaçant.

L'hématurie est un symptôme très insidieux ; elle se produit et disparaît sans causes connues ; le repos et les injections astringentes ont peu d'ac-

tion sur elle. Une des causes de sa tenacité est la formation fréquente de caillots dans la vessie, qui provoquent la contraction de l'organe et par le fait entretiennent l'hématurie.

La première indication est donc d'extraire les caillots. Si l'aspiration et les lavages répétés n'y parviennent pas, la taille hypogastrique sera indiquée.

La cystite est un des symptômes fréquents de la maladie ; les lavages à l'eau boriquée et au nitrate d'argent sont souvent impuissants à la calmer ; aussi, dans les cas rebelles, la même intervention devra être pratiquée.

Les troubles urinaires (rétention et incontinence) sont quelquefois amendés par l'usage de la sonde à demeure ; mais souvent cette dernière est mal tolérée, et la cystostomie s'impose ; car aux phénomènes cachectiques de la néoplasie s'ajoutent ceux de l'infection urinaire.

TAILLE HYPOGASTRIQUE PALLIATIVE

La taille hypogastrique palliative est la ressource ultime du traitement des néoplasies vésicales inopérables. Le manuel opératoire ayant été décrit précédemment, nous n'y reviendrons pas.

La vessie ayant été ouverte, l'on peut se conten-

ter de la drainer, ou bien de détruire au thermocautère ou à la curette tranchante les parties saillantes de la tumeur dans la cavité vésicale seulement ; dans ce cas, la suture totale ne doit pas être employée ; le drainage hypogastrique est préférable. Il évite d'une façon plus complète les accidents infectieux et hémorrhagiques.

Les résultats obtenus, ainsi que le démontre l'observation VIII, due à l'obligeance de M. le professeur Audry, sont très encourageants.

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. le docteur JEANNEL)

M. M...., à Carcassonne, 56 ans.

Pas d'antécédents pathologiques jusqu'en 1884.

En septembre 1884, à la suite d'une première et violente attaque de goutte, crise hématurique qui dure quelques jours. L'hématurie est ainsi revenue et disparue de même sans souffrance trois ou quatre fois dans la fin de l'année.

En janvier 1885, nouvelle hématurie avec dysurie qui persiste une dizaine de jours.

Depuis cette époque, l'hématurie est revenue souvent d'autres fois, laissant des périodes de répit plus ou moins longues.

En juillet 1892, nouvelle hématurie et dysurie. Sur mon désir, le docteur Pilorre me sonda et me fit une injection d'ergotine et tout rentra dans l'ordre ; mais les accidents reparurent quelques jours après ; l'ergotine en injection de capsule ne parvint pas à les faire disparaître. Les urines contenaient beaucoup de mucosités qui se déposaient au fond du vase. Tenesme fréquent, urines abondantes.

Examen, 27 septembre 1892. — Urines, analyse nulle, lé-

ger dépôt muco-purulent, quelques débris phosphatiques très rares. Pas de sang.

Exploration. Toucher rectal combiné, prostate saine, légère sensibilité à gauche, légère sensibilité sur la paroi latérale gauche qui semble épaissie, l'exploration y trouve une zone surélevée.

Vers le 15 octobre, hématurie et rétention qui décide M. M... à subir l'extirpation.

27 octobre 1892. — Opération. — Lit de Trendelenburg-Fauré. Chloroforme, taille hypogastrique médiane. Incision vésicale de trois centimètres. 3 fils suspenseurs de chaque côté. L'incision arrive en bas au fond du bord supérieur du pubis; les manœuvres ultérieures provoquent une déchirure rétro-pubienne difficile à suturer. Il faudra placer un fil suspenseur noué comme un point de suture à l'angle inférieur de la plaie pour éviter cet ennui : on limiterait ainsi les plaies vésicales et on préviendrait les déchirures.

Paroi vésicale gauche, rouge vascularisée. Sur la face, antéro-latérale gauche, au dessus de l'uretère, tumeur en champignon avec un pédicule court et large. La tumeur ulcérée a une surface qui dépasse 2 fr. mais sans atteindre 5 fr. ; elle proémine de trois centimètres. Pédicule elliptique gros comme un œuf de pigeon, grand axe antéro-postérieur. Tumeur mollassse. Eclairé par une valve Bazy et une lampe électrique, je saisis le pédicule dans une pince courbe d'avant en arrière et je le tends sans produire d'inversion, mais de façon à entraîner un peu de la muqueuse voisine, section au ciseau ; hémorrhagie médiocre, la couche musculaire a été intéressée dans la section, il y existe une boutonnière, suture un peu irrégulière à l'aide d'un surjet au catgut. Hémostase très bonne, lavage à l'eau boriquée. Sonde de Pezzer, suture vésicale à deux plans au catgut, points séparés :

1^{er} Plan perforant la muqueuse ; 2^e plan, points à la Lembers. — Durée 2 heures.

Suites opératoires, 28 octobre. — T. M. 38°,5. — T. S. 38°,2.

Pouls, matin, 126 ; pouls, soir, 105.

Pansement, écoulement par le drain d'un liquide séro-sanguinolent abondant.

29 soir. — Vessie en parfait état, pas trace d'infiltration, pansement sec ; plaie normale ; pas d'écoulement par le drain qui est supprimé. La sonde fonctionne très bien. Urine de couleur et quantité normale, mais dyspnée d'origine cardiaque.

T. matin, 38°,8 ; soir, 38°,2.

Pouls, matin, 125 ; soir, pouls, 130, dépressible.

Cœur mou, myocarde suspect, M. M... est un fumeur et un catarrheux.

Digitale, morphine, laxatif.

Récidive au bout de six mois.

Mort en fin 1893.

OBSERVATION II

(Due à l'obligeance de M. le docteur JEANNEL)

Guillaume D..., 54 ans, cultivateur à Moissac.

A. hér. et personnels, rien de particulier, pas de néoplasme, pas de maladies antérieures.

Maladie actuelle. — Paraît avoir eu depuis plusieurs années à diverses reprises des troubles urinaires légers et inter-

mittents de la pollakiurie sans altération des urines et sans douleur. La première hématurie a apparu, il y a 2 mois, sans cause appréciable, sans souffrance, d'abondance médiocre et très passagère. Elle ne s'est renouvelée que quinze jours après dans les mêmes conditions, si bien que le malade n'a pas consulté encore de médecin. Dans la suite, les hématuries sont devenues plus rapprochées et plus durables.

C'était surtout à la fin de la miction que les urines étaient rouges, il y avait parfois des caillots et il est arrivé que la miction a été interrompue brusquement, sans doute par la pénétration d'un caillot et, la fin juin, il a consulté un médecin de Moissac, lequel l'a sondé et lui a donné une médication interne. Depuis ce catéthérisme, qui date de huit jours à peine, la pollakiurie est très fréquente et s'accompagne d'un léger ténesme.

Etat actuel. — Bonne santé générale. Comme symptômes locaux, tout se borne à l'hématurie et à la fréquence de la miction. Le mouvement, la fatigue, le repos n'ont aucune influence.

Examen. — Palpation vésicale négative, toucher rectal combiné plus sensible à gauche, au dessous de la prostate. Cette région semble plus épaisse que la région correspondante de droite et, en faisant glisser le doigt, il semble qu'une petite boule s'échappe comme un noyau; catéthérisme, urèthre libre. Vessie spacieuse. Avec la bougie à boule, on ne trouve rien. Avec l'explorateur de Guyon, on est certainement plus libre à droite qu'à gauche, où l'on trouve certaines irrégularités. Cystoscopie montre surface irrégulière rouge à gauche.

Opération. — Mardi 10 juillet 1894. Purgation, lavement, ballon rectal. Lavage et replétion de la vessie. Ligature de la verge sur la sonde à robinet. Taille sus-pubienne médiane verticale. Le cul-de-sac péritonéal est très haut. Fils suspen-

seurs. Incision sur le bec de la sonde. Prolongation de l'ouverture sur le doigt. La sonde est retirée. Eponge montée. A gauche, sur la paroi latérale, apparaît la tumeur en champignon rouge du volume d'une petite noix.

Attirée avec les ténaculums de Guyon, on reconnaît une pédiculisation assez large ; ce pédicule est saisi avec une pince courbe, et derrière elle au bistouri et aux ciseaux est excisée la muqueuse qui porte le pédicule. Hémorrhagie insignifiante arrêtée par tamponnement, suture au catgut des deux lèvres de la muqueuse, dans une direction générale verticale. Les ténaculums sont très précieux pour amener la muqueuse vers l'extérieur. Sonde de Pezzer par voie rétrograde. Suture de la vessie en deux plans au catgut, suture de la paroi. Un drain derrière le pubis.

Les suites ont été régulières et sans incident sérieux. Pendant 48 heures, l'urine a été sanguinolente avec même de petits caillots. Après quoi elle est devenue tout à fait claire. Le drain donne une sérosité rose peu abondante.

L'état général est très bon et les douleurs insignifiantes.

Le septième jour, on enlève les points de suture et la sonde. La réunion est imparfaite, il y a un peu de rougeur et dès le lendemain se forme une et puis deux fistules par où s'écoule l'urine, mais sans aucun caractère de gravité. On tiendra la région hypogastrique très propre et l'urine sera pompée avec du coton hydrophile.

Le séjour de la sonde dans le canal a provoqué une urétrite légère que nous traitons par les lavages de l'urèthre à l'eau boricisée, nous avons même employé des solutions très faibles de permanganate. L'injection ressort par la fistule hypogastrique, en sorte que le lavage est parfait. L'écoulement à bientôt disparu. La miction par les voies naturelles est devenue de plus en plus abondante en même temps que di-

minuait le débit de la fistule, et 25 jours après l'opération, le malade est sorti guéri.

L'examen microscopique, fait par le docteur Daunic, démontre :

1° Que le néoplasme est un papillome en voie d'évolution maligne, en ce sens que les boyaux épithéliaux tendent à se diffuser;

2° Que les limites de la tumeur sont largement dépassés.

Le malade a été revu le 19 octobre 1894. Les mictions sont un peu difficiles. Douleurs localisées sur le trajet du deuxième et troisième nerf sacré du côté droit.

En décembre 1894. Récidive, dysurie, ouverture spontanée de la cicatrice, hématurie. Meurt en janvier 1895.

OBSERVATION III

(Due à l'obligeance du docteur JEANNEL).

Gabriel S..., employé d'octroi, à Portet, 65 ans.

A. H. Rien de particulier.

A. P. Palpitation de cœur depuis l'âge de 17 ans. Petite vérole à 25 ans, jaunisse à 27 ans.

Maladie actuelle : Début... juillet 1894, hématuries fréquentes survenant spontanément en dehors de la miction. Pas de cystalgie. Examen. L'explorateur métallique de Guyon fit sentir sur la paroi antero-latérale gauche de la vessie un ressaut qui fait penser à une tumeur. Par le toucher rectal, on trouve un épaissement de la paroi vésicale gauche.

Pas de cystite, urines normales contenant du sang. Diagnostic, tumeur de la vessie.

Opération, 21 mars 1895. — Chloroforme, lit de Trendelenburg. Pas de ballon de Pétersen. Lavage de la vessie avec la sonde à robinet, injection d'eau boriquée dans la vessie. On l'y maintient en fermant le robinet de la sonde. Incision longitudinale de 8 centimètres finissant à deux travers de doigt au dessus du pubis, dissection de la paroi abdominale, couche par couche et sur la ligne blanche. On arrive sur la graisse prévésicale, on fait remuer la sonde et on cherche à sentir le bec avec le doigt à travers la paroi vésicale. Application de quatre fils suspenseurs (catgut). Ouverture de la vessie, on voit dans le bas-fond une énorme tumeur villeuse. Beaucoup de sang et incision faite donne très peu de jour. L'angle supérieur et l'angle inférieur de la vessie sont écartés par deux valves, une portion de la tumeur est saisie avec une pince à pédicule. (La tumeur n'est pas pédiculée, elle est infiltrée et s'étend du côté de la prostate). La section de la tumeur au ciseau est très pénible, on ne sait pas ce qu'on fait.

M. Jeannel ne peut se diriger qu'au moyen de son doigt.

La tumeur enlevée, M. Jeannel suture au catgut la surface vésicale où était implantée la tumeur.

Il s'aperçoit qu'il forme ainsi une poche, et il enlève les sutures. L'hémostase est obtenue par la compression avec les éponges, le thermo-cautère et le tamponnement de la vessie avec de la gaze boriquée. M. Jeannel touche au thermo-cautère toutes les parties de la vessie qui paraissent malades.

Une fois que la tumeur a été enlevée, l'hémorrhagie de la vessie a été peu importante. (C'était surtout la tumeur qui saignait). Introduction des tubes Perrier-Guyon, après avoir appliqué les trois fils suspenseurs, M. Jeannel avait appliqué un quatrième fil dans l'angle inférieur de la plaie afin que la vessie ne se déchire pas.

Sauf ce point, pas de suture de la vessie ni au dessus ni au dessous des tubes. On lie les fils suspenseurs à la paroi musculaire, un seul point suture la peau au milieu de l'incision (Remarque de M. Jeannel au cours de l'opération).

Au cours de l'opération, on aurait pu faire, afin d'avoir plus de jour, soit l'incision transversale, soit la symphyséotomie.

Suites opératoires. — 21 mai, soir de l'opération. T. 37° P. 120, vomissements chloroformiques. Douleur point opéré.

22. Urines sanglantes.

23. Lavages insuffisants. — Pas de température. Purgation, deux ou trois selles.

24. T. 36°5. — Très abattu. Somnolent. M. Rouanet, interne, enlève les tubes. Les bords de la plaie sont sphacelés.

Lavages fréquents. Hoquet à deux reprises. Arythmie marquée. Potion à la digitale.

25. — Pas de température. Hoquet presque continu.

Pouls irrégulier, 120'; arythmie cardiaque.

Lavages fréquents de la plaie. Injection de caféine. Régime lacté, deux litres.

26. — Très abattu. Pouls irrégulier, 120, arythmie cardiaque. Hoquet.

Du 27 au 2 avril, amélioration. Pouls moins irrégulier. Hoquet moins fréquent. Pas de température, le malade se nourrit de lait. — 2 ballons d'oxygène par jour. Traction rythmée de la langue.

Plaie bon état. Lavage fréquent.

Le malade sort le 25 avril.

Examen histologique. La tumeur est constituée par des cellules épithéliales à gros noyau.

Les cellules épithéliales ont filtré les fibres superficielles de la paroi vésicale. Pas de vésicules. Diagnostic : Epithélioma lobulé.

OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance de M. le D^r JEANNEL)

Louis B..., charpentier, Côte-Pavée, 102, 60 ans. Antécédents héréditaires : père mort à 56 ans de rupture de la vessie. Antécédents personnels : très bons, pas de maladies vénériennes. Aucun symptôme d'affection des voies urinaires. Fluxion de poitrine à 40 ans, sans suites graves. Maladie actuelle. Sans prodromes, en janvier 1893, première hématurie peu abondante, sans caillots, sans douleur, avant, pendant ni après. Une seule miction hémorrhagique jusqu'au mois de juin, pas d'autre trouble vésical, pas de douleur des reins, rien d'anormal.

En juin, répétition des mêmes accidents, mais avec quelques caillots comme des grains de blé, et douleur pour les expulser. Rien de nouveau jusqu'en novembre. En novembre troisième crise hématurique et, cette fois, répétée pendant cinq mictions successives sans caillots et sans douleur.

Le 26 février dernier, quatrième crise qui a duré près de vingt-quatre heures et s'est accompagnée de vives douleurs sans caillots. Enfin, le 6 mars, réapparition d'urines sanglantes, sans douleur véritable. Cet état persiste depuis le traitement toujours purement médical, tisanes, etc... Quand il y a eu des caillots, ils sont venus au début de la miction. Jamais d'hémorrhagie uréthrale en dehors de la miction.

Pas d'autres hémorrhagies. Examen des reins négatif. Toucher rectal et palper vésical non douloureux, prostate normale, bas-fond vésical non épaissi.

Exploration. Bougie à boule, n° 17, arrêtée à l'aponévrose moyenne. Le 14 passe bien sans douleur. Dans la vessie, on ne trouve pas de corps étrangers.

Explorateur métallique passe et ne trouve dans la vessie demi-remplie d'urine que des irrégularités à la face inférieure. Diagnostic probable : Tumeur de la vessie. Diagnostic de M. Jeannel : Tumeur pédiculée de la vessie. Les hématuries douloureuses continuent pendant huit jours.

Opération. Chlorof. Renversement. Lavage de vessie. Remplissage deux seringues. Pas de ballon.

Cystotomie médiane, verticale, sus-pubienne. Méthode ordinaire. Beaucoup de caillots, dans la vessie apparaît au dessus et en avant et à droite de l'orifice urétral un néoplasme gros comme une belle cerise et finement pédiculé, en battant de cloche, saisi par pinces s'écrase, est totalement arraché en deux morceaux dont un est cédé à M. Vieusse. La base d'implantation saigne, elle est cautérisée au thermo et prise dans une suture au catgut. Passage rétrograde d'une sonde de Pezzen, au moyen d'une bougie à boule, suture totale immédiate de la vessie par deux plans au catgut. Un surjet musculaire, un surjet de Limbert.

La sonde fonctionne bien pendant les trois premiers jours.

Le quatrième jour (lundi) on constate écoulement de l'urine par le drain. On retire la sonde, qu'on trouve aplatie, bouchée. Sonde à demeure n° 17 en gomme. Lavage boriqué. Dès lors, écoulement par le drain insignifiant,

Le 22, par mégarde, lavage au sublimé, irritation violente qui se calme bientôt.

6 Avril. Miction fréquente douloureuse depuis que l'on a enlevé sonde à demeure. La fistule coule encore.

8 Avril. — Souffre en urinant, miction fréquente chaque heure pendant la nuit, huit fois pendant le jour.

20 Avril. — Fistule presque fermée, souffre à l'extrémité de la verge pendant la durée de la miction.

27. — Emission par l'urèthre de l'escharre de la paroi vésicale.

29. — Traversée prostatique douloureuse, lavage boriqué quotidien.

La fistule est fermée depuis le 26 avril 1896.

6 Mai. — Hématurie à la fin de la miction.

8 Mai. — Expulsion de petits caillots sanguins.

Le toucher rectal ne donne pas l'explication de ces hématuries. Sort le 28 mai 1896, éprouve douleur extrémité de la verge. Pas d'hématurie, urine normale, santé générale bonne.

Le malade a été revu le 23 juillet 1899. Il présente quelques symptômes vésicaux (petits caillots et douleurs). Etat général : assez bon.

OBSERVATION V

Charles Ch..., à Buzet, 40 ans.

Antécédents héréditaires. — Père hémiplegique, mort subitement. Mère morte d'affection cardiaque.

Antécédents personnels. — Pas de maladie antérieure. Blennorrhagie au régiment, pas de complications vésicales à ce moment.

Bon état général.

Début de la maladie en septembre 1895, urines troubles et teintées de sang. Sang mélangé à l'urine, donc hématurie ni initiale, ni terminale, mais totale. Ensuite, envie fréquente d'uriner, miction douloureuse, pas de pyurie. Ces hématuries assez espacées duraient deux ou trois jours, et venaient à

la suite de la marche et de fatigue ; pas de mictions ni d'hématurie la nuit. En octobre 1896, douleurs, hématurie abondante durant cinq jours, caillots plats au début et à la fin de la miction, le gênant souvent, quelques caillots noirâtres roulés. En février 1897, nouvelle hématurie avec les mêmes caractères qui dura six jours ; 22 mars, nouvelle hématurie durant huit jours ; nouvelle hématurie, le 4 avril 1897, sans caillots.

Actuellement. Pas de douleur à la miction, elle se renouvelle toutes les trois heures. Sensation de pesanteur à l'hypogastre.

Opération le 10 avril 1897. — Chloroformisation. Le malade placé sur le lit de Trendelenburg. — Replétion vésicale par deux seringues d'eau bouillie. Incision hypogastrique, on refoule le cul-de-sac péritonéal.

Passage de deux fils suspenseurs ; on incise la vessie, on explore la cavité et l'on sent dans le fond et en arrière à gauche une tumeur villeuse, largement implantée sur la paroi vésicale. On l'attire à l'extérieur en enserrant le pédicule dans une pince. On excite la tumeur après avoir passé des ligatures de catgut.

On serre les fils après chaque coup de ciseaux ; on assure l'hémostase par d'autres sutures de la paroi au catgut. On passe une sonde de Pezzer ; on referme la vessie par une suture à trois étages au catgut. Fermeture de l'abdomen.

Le soir, T. 37°, pas de vomissement, le malade se plaint d'une parésie du bras droit : on fait des lavages boriqués de la vessie.

11 avril 1897. T. 37°3. Pas d'agitation, la parésie du bras droit persiste. Urines sanguinolentes. on continue les lavages. 12 avril, même état, urines moins teintées de sang.

La tumeur a la forme et l'aspect d'une morille et le volume d'un petit œuf de poule.

Suites opératoires : pas de fièvre, les urines ont contenu du sang pendant 7 jours. Pas de fistule vésicale : petite fistule sur le drain prévésical. La paralysie du bras droit, occasionnée par rebord du lit Trendelenberg, a duré quatre jours d'une manière complète ; au moment de la sortie, le malade souffre sur toute la hauteur du membre supérieur pendant la nuit et un peu moins pendant le jour. Il semble que la parésie soit accentuée dans le domaine du médian plutôt que du radial. Il n'y a pas de paralysie des extenseurs des doigts. Le long supinateur paraît hypertrophié en raison de l'atrophie des muscles de la loge antérieure de l'avant-bras.

Le malade a été revu 28 mois après en parfait état, sans récurrence.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de M. le docteur JEANNEL)

Madame L... a déjà été opérée pour une tumeur de la vessie. Le premier chirurgien a extirpé la tumeur par l'incision de l'urèthre. A la suite d'une première récurrence, un second chirurgien a enlevé le bas-fond de la vessie et ne suturer pas la plaie vésicale. Lorsqu'à la suite d'une seconde récurrence le 21 novembre 1893, M. le docteur Jeannel extirpe la paroi antérieure à la vessie, par la voie sous-pubienne. Suture vesico-vulvo-vaginale.

La tumeur avait envahi la paroi antéro-inférieure de la vessie ; était de la grosseur d'une grosse noix.

Diagnostic : Sarcome récidivé de la vessie. Les suites opératoires furent normales, la malade quittait l'hôpital quelques jours après l'opération ; un mois après, elle écrit au sujet d'un point laissé dans la plaie. Elle va très bien et se croit guérie. En novembre 1894, elle meurt de généralisation sans récurrence locale.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance de M. le professeur JEANNEL)

Marie C..., 47 ans, cuisinière à Toulouse.

A. H. Mère morte d'attaque d'apoplexie.

A. P. Rien de particulier.

Règlée à 17 ans, 2 enfants; pas de fausse couche.

Premier enfant à 24 ans, pas de forceps. S'est levée trois jours après. Pas d'injections. Suites normales.

Deuxième enfant à 27 ans, sans complications.

Maladie actuelle : Début au mois d'août 1896 ; miction fréquente pendant la nuit (quatre ou cinq fois), le jour rien de particulier. La miction n'était pas douloureuse. Cet état a persisté quatre mois. Pendant les cinq mois suivants, douleur constante dans la région lombaire. La miction reste toujours fréquente la nuit. Depuis trois mois, la miction est devenue aussi fréquente le jour que la nuit (sept à huit fois en moyenne), et douloureuse.

Depuis deux mois, l'urine sent mauvais et contient du pus. Lavages vésicaux depuis deux mois par le docteur Etienne ; ils ont diminué la fréquence de la miction. Pas d'hématurie ;

quelquefois expulsion de petits caillots sanguins. Constipée depuis le début de la maladie ; elle a pu travailler jusqu'à Pâques 1897. N'a jamais eu de fièvre ; a toujours eu bon appétit ; a maigri.

Depuis trois mois a eu douleurs très vives qui venaient par crises, sur la région lombaire, et suivaient le trajet des urètres avec irradiations vers le milieu du ventre. Pendant les crises la malade était obligée de se courber en deux, tant elles étaient douloureuses.

N'est plus réglée depuis trois mois, pas de pertes blanches.

Examen génital : négatif à l'exception de la paroi antérieure vaginale qui est très douloureuse, et dans le cul-de-sac latéral gauche on sent une tumeur mal délimitée qui paraît être annexielle. On la retrouve par le toucher rectal. Pas de corps étrangers dans la vessie. On retire urine fortement ammoniacale.

On sent sur le trajet de l'uretère gauche une tumeur en tuyau de pipe qui roule. On ne perçoit ni le rein droit ni le rein gauche.

L'urine, trouble, ammoniacale, présente dépôts de pus abondants. L'on pense à de la cystite.

Opérée le 3 juillet 1897 : On trouve une tumeur ayant envahi les trois quarts de la paroi latérale et de la paroi antérieure de la vessie. Résection de cette paroi. Tamponnement intra-vésical, sonde de Pezzer. Le péritoine a été ouvert accidentellement, suture à la vessie des deux lèvres de la plaie péritonéale sur chaque lèvre de la plaie vésicale. Opération très longue et très pénible. Suites opératoires excellentes.

Sarcome. Revue trois mois après, récidive dans la plaie. Morte en avril 1898.

OBSERVATION VIII

Publiée par Ch. AUDRY (*Mercredi médical*) (1893)

Adénome inopérable de la vessie. — Cystotomie sous-pubienne.

Un serrurier, âgé de cinquante-six ans, se présente à la polyclinique de l'Hôtel-Dieu de Toulouse, le 3 septembre 1893.

Les accidents qui l'amènent ont commencé il y a trois ans et demi. Le malade éprouva alors quelques douleurs de reins, des besoins fréquents d'uriner, et il se mit à pisser le sang d'une manière intermittente. Les phénomènes devinrent progressivement plus intenses, les mictions sanglantes plus nombreuses et plus abondantes. Le malade s'affaiblit, pâlit. Enfin, il y a peu de jours, le malade a expulsé péniblement par l'urèthre un corps dur qu'il a pris pour une moitié de noyau de cerise.

A l'examen on constate l'intégrité du canal.

La sonde de Guyon-Thompson introduite facilement pénètre dans une vessie irrégulière, ballonnée, semée de saillies. On a une sensation fugitive de calcul. Le malade expulse une certaine quantité d'urine sanglante en totalité (l'urine en cas d'hématurie est toujours souillée de la sorte).

Enfin, l'œil de la sonde ramène quelques débris de tissus. Ces débris examinés immédiatement sont constitués par du tissu conjonctif d'apparence embryonnaire, revêtu par endroits d'une couche d'épithélium nettement cylindrique en revêtement régulier. Les douleurs sont violentes pendant la miction

et l'exploration : la vessie n'accepte pas plus de 150 à 200 grammes de liquide. Outre le sang, l'urine contient du pus en abondance. L'exploration du rectum révèle une prostate bourrée de noyaux durs ; aucun point ramolli ; peu ou pas de douleur au toucher, la prostate paraît mobile.

Etat général mauvais.

Le 6 décembre, exploration vésicale sous chloroforme : on sent un gravier rugueux, plus volumineux.

Taille hypogastrique : La vessie est petite et profonde ; rien de sa surface ne fait prévoir ce que l'on trouve une fois la vessie ouverte : l'index introduit montre la cavité vésicale presque complètement remplie par des masses molles, à court pédicule, qui siègent surtout au niveau du segment postéro-supérieur et du segment latéral. Le trigone est relativement respecté, et cette intégrité est confirmée par le palper bi-manuel qui ne peut pas percevoir de rapport assuré entre la prostate et les bourgeons néoplasiques intravésicaux. Un calcul phosphatique, gros comme une noisette, est éliminé par des lavages en même temps que de nombreux et assez gros débris de tumeur.

L'hémorrhagie est très légère.

Devant l'étendue des lésions, M. Audry se contente d'assurer le drainage sus-pubien et urétral.

Les suites opératoires furent très simples, sans cependant que la miction, six semaines plus tard, fût possible par l'urèthre.

Six semaines après l'intervention, le malade conservait sa sonde de Pezzer à demeure par la plaie sus-pubienne. Les mictions sanglantes ont à peu près complètement disparu ; il n'y a plus aucune douleur. L'état général est considérablement amélioré. L'oblitération de la sonde, de la bouche sus-pubienne amène aussitôt la réapparition des accidents.

Pas de modification du côté de la prostate.

L'amélioration est considérable.

Examen histologique. — Un certain nombre de coupes de plusieurs fragments ont été diversement colorées ; elles montrent ce qui suit : la tumeur est constituée par de superbes tubes d'épithélium cylindrique. Cet épithélium est formé de belles cellules hautes, régulières, avec un noyau volumineux ; les cellules sont quelquefois sur une seule couche, dans les points où la coupe s'est trouvée bien perpendiculaire ; d'autres fois, on en trouve trois ou quatre épaisseurs. Un assez grand nombre de noyaux sont en kankinèse sur beaucoup de points ; on trouve des cellules claires, rondes, possédant un seul noyau rond, central, fortement coloré par les réactifs et d'un aspect tout à fait particulier, mais qui ne paraissent pas être autre chose que le résultat de processus de segmentation. Nulle part on ne voit de cellules à mucus. Les rangées d'épithélium cylindrique plongent en tube dans une atmosphère de tissu conjonctif, mais qu'on ne peut pas considérer comme sarcomateux ; ce tissu contient des vaisseaux, mais pas dans les proportions offertes par les papillomes vasculaires, quelques-uns de ces vaisseaux sont fortement dilatés, presque lacunaires. Les rangées épithéliales sont insérées sur quelques travées conjonctives délicates, à direction perpendiculaire aux cellules cylindriques : d'autre part, il semble bien que l'ensemble de celles-ci soit limité le plus souvent par un plateau du côté de la lumière des tubes, plateau sur lequel nous ne voyons aucun trou de cils. En plusieurs points la végétation d'épithélium cylindrique est extrêmement riche ; mais nulle part elle ne nous a paru constituer une infiltration intra-conjonctive. Enfin dans la lumière de quelques tubes on trouve un coagulum amorphe, quelquefois suivi de débris de chromatine fortement colorés.

Note sur l'autopsie du malade cystotomisé huit mois
auparavant pour un néoplasme vésical inopérable
(12 mai 1894).

L'autopsie fut faite par M. Batut, chef de clinique ; elle permet de constater d'énormes lésions de péricystite : la vessie était perdue dans des masses grises, dures, qui s'étendaient jusque dans la fosse iliaque, soulevant le péritoine intact, ainsi que les viscères intra-péritonéaux. Les uretères étaient dilatés et pleins de pus. Une chaîne de ganglions envahis par la substance blanche et molle du néoplasme remontait jusqu'aux deux reins, on les retrouvait jusque dans le tissu cellulaire périnéphrétique.

Les reins présentaient des lésions intenses : tous les calces étaient dilatés et pleins de pus ; la couche corticale d'un blanc jaunâtre, les pyramides à peine indiquées. Pas d'adhérence de la capsule : çà et là, dans l'écorce, de nombreux petits noyaux blancs, saillants, mal limités et qui semblaient constitués par des foyers de néoplasme, tandis qu'il n'en était rien.

Enfin, au niveau de la dixième côte gauche, une masse intra-pleurale de tissu néoplasique. Les poumons étaient très adhérents ; on ne trouva rien dans leur tissu. J'ai dit que l'épiploon et les organes intra-péritonéaux parurent normaux : il n'y avait pas de tumeur gastrique. Il est probable que le malade a succombé à l'infection, à l'urémie et à la cachexie causée par le néoplasme lui-même.

Si l'on examinait le méat hypogastrique, on constatait ce qui suit :

La peau de l'hypogastre était légèrement invaginée, conservait ses caractères ordinaires, ses poils, etc. Elle se

continuait avec une membrane lisse, semblable à une muqueuse un peu noirâtre et il était impossible d'indiquer exactement la démarcation d'avec la peau vraie. L'ensemble du canal ainsi revêtu mesurait 0.05 de longueur ; mais son tiers juxta-vésical présentait une excavation contenant des débris et du pus. Le canal était entouré par un infiltrat néoplasique d'un gris blanc qui avait manifestement attaqué la face postérieure du pubis. Il était impossible de savoir exactement où l'on pouvait considérer le commencement de la vessie. Celle-ci était très réduite de son volume, surtout par un épaissement énorme de sa face qui se confondait avec une vaste masse néoplasique remplissant tout le petit bassin. Toute la face interne de la vessie était recouverte d'un exsudat présiforme, de débris de tissus, etc. Enfin on retrouvait la tumeur primitive sous forme d'un gros bourgeon mou, rosé, presque villeux.

La prostate était transformée en une poche purulente saillant dans le rectum dont la muqueuse était intacte.

L'examen histologique a porté sur l'urèthre artificiel, sur les masses de péricystites, sur divers fragments des reins (néphrite, foyers métastatiques corticaux), des ganglions, etc. En voici les résultats brièvement résumés :

Les reins présentent des lésions de néphrite diffuse extrêmement avancée, de telle sorte qu'en certains points on retrouvait à peine les glomérules disséminés dans du tissu infiltré d'éléments embryonnaires. Même dans les points où l'on retrouvait la structure générale de l'organe, celui-ci était profondément altéré, soit dans son épithélium, soit dans son système musculaire. Enfin les noyaux blancs dont nous avons parlé étaient constitués par de véritables abcès, c'est-à-dire par des accumulations de cellules embryonnaires ou de leucocytes dans un tissu amorphe nécrosé et de suppu-

ration. Rien ne nous permet d'y retrouver des vestiges de tissu néoplasique.

OBSERVATION IX

Publiée par le Dr CH. AUDRY (*Gazette des Hôpitaux*, 1895.)

Observation recueillie par M. SOREL, interne du service.

Or..., roulier, âgé de 48 ans, ne présente pas d'antécédents héréditaires ou personnels. Au mois de janvier 1895, les premiers symptômes de la maladie se sont manifestés par une hématurie inopinée qui dura environ huit jours, et qui ne se serait plus renouvelée, du moins à la connaissance du malade. Au mois de juillet, il commença à souffrir de mictions fréquentes, et s'aperçut que ses urines étaient troubles. Il entre à ma clinique vers le 20 octobre, envoyé par un de nos collègues mal édifié sur la nature de cette cystite.

A ce moment-là, le malade était profondément anémié, pâle, très affaibli. Il se plaint d'uriner (quatre fois par nuit, actuellement, mais la pollakiurie a été plus prononcée).

Il accuse de vives douleurs au bout de la verge et dans la région hypogastrique; parfois, il aurait vu s'interrompre brusquement le jet urinaire. Urèthre sain.

Les urines sont extraordinairement troubles, colorées légèrement en rouge brun; mais cette coloration ne présente guère plus d'intensité que des urines de fébricitants. Le microscope montre qu'elles contiennent une assez grande quantité de globules rouges. On vit, plus tard, qu'elles ne

contenaient ni albumine, ni sucre (le malade buvait du la i). Leur quantité s'élevait à 1700 centimètres cubes. Le nombre de globules rouges dans le sang ne dépassait pas trois millions.

A l'examen direct, on constatait une épiplocèle droite peu volumineuse et quelques grains ganglionnaires inguinaux à droite.

L'explorateur de Guyon-Thompson ne découvrit pas de calcul, mais fit percevoir une sensation de ressaut. L'œil de la sonde ramena quelques débris épithéliaux mal caractérisés; l'urine fourmillait de bactéries de toute espèce. Prostate normale.

Diagnostic : Tumeur vésicale, probablement carcinome. On fit des lavages boriqués et au nitrate d'argent pour désinfecter la vessie, et l'on décida de faire la taille hypogastrique, quitte à la transformer si les circonstances l'exigeaient.

Le 27 octobre 1895, anesthésie. Une nouvelle exploration révèle une sensation rugueuse, dure, ballottante, qui fait de nouveau songer à la possibilité d'un calcul enchâtonné. Position de Trendelenberg. Pas de ballon de Pétersen.

Injection de deux cents grammes d'eau boriquée. Incision médiane et taille longitudinale ordinaire permettant l'introduction du doigt. Celui-ci rencontre aussitôt une grosse tumeur arrondie, saillante, lisse, qui remplit une grande partie de la cavité vésicale. Agrandissement de l'incision médiane. La tumeur occupant trop de place pour qu'on puisse rien faire dans la vessie, d'autre part, étant pédiculée à droite et en bas, je l'enlève en la tordant avec les doigts. La zone correspondant au pédicule est en avant et en dehors de l'uretère droit, large de cinq centimètres environ, arrondie. Toutes les tentatives pour exciser cette zone sont inutiles, parce que les tissus sont friables, la région profonde, le jour insuffisant.

Je passe alors sur la droite du malade et fais tomber sur l'ouverture médiane une incision perpendiculaire coupant tous les tissus jusqu'à la graisse du cordon. Section égale de la vessie.

Résection très facile, avec le couteau du thermo-cautère, de tout le fragment suspect et de la paroi vésicale correspondante, résection en partie totale, en partie intrapariétale. Suture de la seule incision latérale droite vésicale musculaire et cutanée. Large drainage par deux tubes adossés, suites opératoires d'une simplicité parfaite, apyrexie continue et totale. Relèvement rapide de l'état général.

Trente jours plus tard, il restait une petite fistule qui s'oblitérera bientôt.

Description macroscopique. — Nous avons dit que la tumeur était à peu près grosse comme un poing de femme adulte ; elle pesait cent trente-cinq grammes sous la zone d'excision pédiculaire ; on a également vu que celle-ci était à peu près circulaire, d'un diamètre de cinq centimètres environ, d'apparence fongueuse rosée, modérément saignante ; la muqueuse qui la circonscrivait était rose vif comme le reste de la vessie et paraissait saine ; l'excision ne comporta la résection totale de la paroi que sur une faible étendue ; dans le reste, elle fut intra-musculaire et l'examen microscopique montra cependant qu'il s'agissait bien de tissu musculaire vésical sain portant des capillaires nombreux et normaux.

La tumeur même, un peu ovoïde, était lisse, de couleur jaunâtre bleu ou rose, la consistance ferme ; nombre de points étaient comme râpeux ; cependant les saillies calcaires étaient très fines, peu élevées et n'apparaissaient point à la vue seule.

A la coupe, on vit que la masse était généralement formée par une épaisse écorce d'un blanc jaunâtre, ferme, de densité

égale, qui, çà et là, criait sous le scalpel sans trop résister. Le centre et la base présentaient l'aspect d'un noyau rougeâtre, compact, assez ferme. Pas de suc, pas de fibres.

Au microscope, après les avoir inclus dans la paraffine ; coupés, et coloré une cinquantaine de coupes par le carmin aluné, le bleu polychrome de Unna, le bleu de méthyle boraté, l'hémateine, la picro-carmin de Ranoier, on constata ce qui suit :

La partie blanche est constituée par du tissu conjonctif adulte à différents âges de développement ; le plus souvent, on trouve du tissu conjonctif fasciculé ordinaire ; en quelques points, il se rapproche du type lâche : faisceaux peu prononcés, substance fondamentale peu colorable, jamais muqueuse, cellules étoilées nombreuses qui ne sont pas des cellules de tissu muqueux, mais simplement de belles cellules connectides ordinaires non ordonnées. Ailleurs, le tissu se condense, la substance fasciculée se raréfie, les cellules s'allongent, se tassent et prennent le type fibreux ; nulle part on ne trouve les noyaux et les altérations vasculaires habituelles du sarcome.

Sur quelques points, nous constatons cependant des altérations spéciales : la substance fondamentale assez homogène, disposée en bandes fasciculées, est semée de noyaux volumineux, parfois même très volumineux, allongés, ovoïdes ou circulaires, le plus souvent granuleux, clairs, quelquefois riches en chromatine. Ces noyaux semblent nus, ou du moins le protoplasma est mal coloré par l'hématoxyline, un peu mieux par le bleu. Il est évident qu'un tel état est à peu près indistinct du sarcome ; il s'en distingue à peine par la présence et la forme de la substance fondamentale, et l'état des vaisseaux ; surtout, il est limité à des territoires peu étendus et ne constituant qu'une faible partie du néoplasme. Enfin, çà et là, sont semées, sans ordre, quelques mastzellen.

En des points très rares, quelques traces d'une muqueuse revêtement représentée par quelques couches de cellules losangiques, aplaties colorées en bloc ; la majeure partie de la surface est nue, formée par un conglomérat de petites cellules rondes tassées dans une substance amorphe, d'autant plus serrées, d'autant plus altérées dans leur contour qu'elles s'approchent davantage de la périphérie. Le tissu conjonctif baigne dans l'urine septique ; nous verrons plus loin ce qu'il en est résulté.

Les territoires rouges sont constitués par un tissu vaguement fibrineux et cloisonné, semé parfois de débris de globules rouges et où l'on voit la coupe de nombreux capillaires. Dans cette nappe sont disséminées des cellules rondes, isolées, dispersées, de dimension tout à fait variable, munies d'un noyau également indéfinissable ; beaucoup de ces noyaux ne sont plus représentés que par des golles noires qui accusent la dégénérescence.

Enfin, çà et là, des fibres musculaires lisses, quelquefois nombreuses, souvent absentes. Indépendamment de ces éléments anatomiques, on constate sur les unes ou les autres des coupes d'autres particularités. Premièrement, une infiltration bactérienne qui se manifeste sous deux formes : d'abord le bleu y colore des boyaux tout à fait semblables à des fentes lymphatiques littéralement injectées de bacilles gros et courts, serrés, souples, etc. Cependant, je n'ai pas vu trace d'endothélium au pourtour de ces amas, et je crois que ce sont simplement les fentes des faisceaux qui les recèlent.

D'autre part, entre les cellules rondes, on voit serpenter de longs filaments bactériens, souvent très touffus, très longs, ramifiés, sans article ni spores apparentes ; tous ces micro-organismes se rencontrent sur les coupes qui offrent des cellules rondes disséminées dans une nappe de substance claire, cloisonnée, comme amorphe.

Dans les zones fibreuses ou conjonctives fasciculaires, on voit des bandes irrégulières, d'une largeur et d'une longueur parfois considérable, formées par une substance claire, réfringente, compacte, qui répondent aux infiltrats calcaires. Ces bandes sont souvent limitées par un endothélium net et résident donc dans des lymphatiques ; d'autres semblent baigner en pleines fibres longitudinales semées de cellules, et se trouvent quelquefois cloisonnées par de minces travées semblables.

Je n'y ai point vu de cellules osseuses ; je dois dire que sur des coupes épaisses j'ai vu deux ou trois cellules conjonctives à prolongements à même la surface.

Enfin, sur un certain nombre de coupes, on note une abondante poussière de grains brillants qui sont très probablement des grains de phosphate de chaux.

OBSERVATION X

Publiée par le Dr Ch. AUDRY dans le IV^e fascicule de Clinique de dermatologie et syphiligraphie.

Papillome vésical. Taille médio-latérale. Extirpation.

Jean C..., âgé de 50 ans, cordonnier, sans hérédité, mais alcoolique et emphysemateux, a commencé à pisser un peu de sang, il y a quatre ou cinq mois. Le sang venait à la fin de la miction ; il était peu abondant. Mais les urines étaient presque constamment colorées en brun. Aucun trouble de la

miction, sinon que, au dire du malade, le jet était quelquefois brusquement arrêté. Aucune douleur. Etat anémique marqué. A l'auscultation, râles ronflants et sibilants épars dans les deux poumons. Cœur normal, urine légèrement colorée en brun, puis en rouge contenant des globules rouges. Prostate normale; ainsi que l'urèthre. L'exploration avec l'instrument de Guyon indique l'absence de calcul et l'existence d'un ressaut à gauche du bas-fonds.

Dans l'œil de la sonde, on trouve des débris qui, examinés à la loupe, sont autant de petites villosités avec leur axe vasculaire. Des débris épithéliaux qui y sont joints, examinés au microscope, apparaissent comme des cellules de l'épithélium normal de la vessie.

Diagnostic : tumeur villeuse de la vessie située à gauche et en bas. L'extirpation est évidemment indiquée malgré l'état des poumons. L'urine, quand elle n'est pas colorée par le sang, est limpide et sans albumine.

Opération, le 24 novembre 1897. Position de Trendelenburg. Pas de ballon de Pétersen.

Injection de 300 gr. d'eau boriquée dans la vessie. Anesthésie au chloroforme.

Incision longitudinale médiane de 0,10; le péritoine descend très bas et on a de la peine à le recliner. Incision exploratrice de la vessie médiane et longitudinale. Le doigt constate la présence de la tumeur au point prévu.

Prolongation de l'incision vésicale des deux côtés sur 0,06. On passe des fils suspenseurs. Il y en a deux à gauche.

Incision perpendiculaire à la précédente, coupant la peau et le droit gauche sur une longueur de 7 à 8 centimètres. Les deux angles ainsi formés sont relevés. Incision de 0,04 de la paroi vésicale, perpendiculaire au milieu de l'incision longitudinale médiane primitive. Les fils déjà placés relèvent les deux angles. On obtient un jour parfait. La tumeur,

grosse comme une noix, ne permet pas de séparer l'uretère. Elle est insérée par un pédicule assez large. On l'enlève au thermo-cautère sans aucune espèce de difficulté ni d'hémorrhagie et en pleine lumière.

Suture complète des deux incisions vésicales au catgut.

Un seul plan; les fils ne traversent pas la muqueuse, mais sortent très près d'elle. Un seul fil passé successivement dans les trois lèvres réunit le confluent des deux incisions. Suture des muscles coupés au niveau de la ligne blanche. Suture cutanée. On laisse deux petits drains dans la cavité de Retzius. Une sonde de Pezzer placée dans l'urèthre draine les urines.

Suites opératoires simples. Cependant T. atteignant parfois 38°8, 38°9. Infection légère de la plaie superficielle qui se désunit en deux ou trois points. Le neuvième jour, la sonde uréthrale est sortie et le trajet des drains Retzius donne un peu d'urine.

Les jours suivants, tout rentre dans l'ordre; la fistule persiste, l'état général est excellent. L'état pulmonaire n'a rien d'anormal en apparence : toujours des râles nombreux et bruyants. Mort subite dans la nuit du treizième jour.

Autopsie. — Dans la plèvre gauche, entre la face inférieure du poumon et le diaphragme, dans le sinus costodiaphragmatique et remontant jusqu'à 0,10 sur la paroi, épanchement séropurulent, presque purulent, entouré d'adhérences récentes, abondant.

Les deux poumons sont congestionnés. Le cœur pèse 400 grammes; les valvules sont normales; rien à l'aorte. Reins normaux ainsi que la rate. Aucune lésion sur la face inférieure du diaphragme ou dans un point quelconque du péritoine. Le malade est évidemment mort d'un réflexe parti de sa pleurésie latente. La vessie est enlevée avec la prostate. L'état local est très bon : quelques points de la suture

sont désunis superficiellement. Il existe quelques gouttes de pus dans le trajet des drains. Examinée par l'extérieur, la vessie même ne présente d'autre trace de l'opération qu'une fente longitudinale de 0,01, répondant à l'extrémité inférieure de l'incision médiane longitudinale. Toutes les autres sections ont disparu, noyées dans un tissu cellulograisieux compact. Aucune trace de phlegmon ou d'infection locale en dehors du trajet.

La vessie ouverte montre la surface d'extirpation du pédicule : elle est grande comme une pièce de 5 francs, recouverte d'un exsudat blanchâtre adhérent à un fond rose et lisse ; l'orifice urétral est au centre même de cette surface ; il est parfaitement perméable. Si on examine les sutures, on voit que la section latérale est complètement réunie ; la muqueuse lisse, unie, recouverte d'un léger exsudat où l'on aperçoit des traces de fil ; les trois quarts supérieurs de la suture longitudinale médiane, y compris le confluent avec la suture latérale, sont solidement réunis. Mais dans les couches profondes, avec les doigts, on arrive à désunir les bords de la muqueuse qui est en voie de réparation par seconde intention.

Examen histologique de la tumeur. — Alcool, paraffine, colorants divers. C'est la structure du papillome cilleux, telle qu'elle est décrite partout. La base est constituée par du tissu conjonctif et musculaire semé de nombreuses et larges lacunes vasculaires bordées par un mince épithélium et qui semblent d'énormes capillaires. Ça et là quelques infiltrats de cellules à gros noyau unique fortement coloré. Aucune trace d'évolution vers la malignité. Les villosités sont formées par un axe conjonctif très mince sur un capillaire. Sur cet axe, et perpendiculairement à sa direction, s'insèrent deux ou trois rangs de cellules aplaties, appliquées les unes sur les autres comme des tuiles, de telle sorte que la villosité

est coupée transversalement, les cellules épithéliales fortement unies, disposées en rayons, forment une collerette régulière et compacte autour d'un petit axe conjonctif.

RESULTATS DE L'INTERVENTION CHIRURGICALE

Le résultat du traitement chirurgical des tumeurs de la vessie doit être envisagé aux divers points de vue des suites immédiates et des suites éloignées.

Il ressort de la lecture des observations publiées dans ce travail que les suites immédiates ont été très satisfaisantes ; MM. les professeurs Jeannel et Audry n'ont pas eu, en effet, de mort opératoire à déplorer ; et les résultats immédiats de l'opération au point de vue de la guérison des symptômes ont été bons.

Nous voyons en effet dans toutes les observations que les symptômes urinaires ont disparu après l'opération.

Le malade de l'observation I n'a rien présenté de particulier, si ce n'est des signes de faiblesse du côté de son myocarde, qui ont vite disparu.

L'état général s'est bien relevé, et la disparition de l'hématurie avait fait espérer à ce malade une guérison complète.

Les suites immédiates de l'opération du malade de l'observation II ont été fort bonnes, il a seule-

ment présenté une petite fistule qui s'est vite fermée.

Le malade de l'observation III a présenté des phénomènes inquiétants du côté de sa plaie et de son cœur.

Malgré un drainage hypogastrique, les bords de la plaie se sont sphaclés et son cœur a présenté des phénomènes inquiétants de myocardite.

Mais grâce à un traitement énergique : débridement de la plaie, lavages répétés et toniques cardiaques, le malade a pu quitter l'hôpital en bon état un mois après l'opération.

Le malade de l'observation IV a présenté une petite fistule qui a vite disparu.

Quant au malade qui fait l'objet de l'observation V, les suites de l'opération elle-même sont très bonnes, mais il a présenté une paralysie de son radial à la suite de la compression de ce nerf par le rebord du lit de Trendelenburg.

L'observation VI n'a rien présenté de particulier malgré qu'il s'agisse d'une deuxième récurrence, la plaie s'est bien réunie et la malade part guérie, au point de vue des symptômes et de l'opération.

Les suites opératoires de l'observation VII n'ont présenté rien de particulier malgré le traumatisme considérable et la plaie accidentelle du péritoine.

Le malade de l'observation VIII est très intéressant au point de vue de l'amélioration rapide des

symptômes hématuriques et douloureux ; l'état général s'est vite amélioré, grâce à l'opération palliative.

Les résultats immédiats du malade de l'observation IX sont très satisfaisants ; le malade est parti avec l'espoir d'une guérison définitive.

Quant aux suites de l'opération du malade de l'observation X, elles ont été à peu près normales au point de vue de la plaie, mais 13 jours après, il meurt subitement. L'autopsie démontre que la mort doit être attribuée à une pleurésie latente gauche.

Les résultats au point de vue de la récurrence ne sont pas aussi brillants ; mais nous ferons remarquer que la plupart des malades ont consulté le chirurgien tardivement, et avec état général assez mauvais.

La récurrence s'est déclarée :

Dans observation	I	récurrence	6 mois après l'opérat.
—	II	—	3 —
—	III	—	n'est pas mentionnée.
—	IV	—	6 mois après l'opérat.
—	V	Pas de récurrence	28 mois après.
—	VI	Pas de récurrence locale, généralisation	1 an après.
—	VII	Récurrence	3 mois après.
—	VIII	Opération palliative.	
—	IX	Pas de récurrence	4 ans après.
—	X	Pas de récurrence, meurt de maladie intercurrente.	

La récurrence dans les cas où elle est mentionnée s'est manifestée en moyenne six mois après l'opération.

La survie opératoire a été pour les malades qui sont morts.

Observation I meurt 1 an après.

— II — 6 mois après.

— III — 9 mois après opération.

— IV vit encore 40 mois après opération.

— V — 28 —

— VI meurt 1 an après opération.

— VII — 9 mois après opération.

— VIII — 8 —

— IX vivait 1 an après opération, perdu de vue ensuite.

— X meurt 12 jours après l'opération de maladie intercurrente.

La survie opératoire a donc été en moyenne sept mois deux jours, mais si de cette moyenne nous retranchons le malade de l'observation X, mort d'une maladie intercurrente, nous obtenons une survie de huit mois dix jours. Ces résultats peu satisfaisants doivent être attribués à l'opération tardive ; car les malades ont attendu une aggravation des symptômes pour se faire opérer.

Comme résultat éloigné nous ne possédons que celui de l'observation IV, qui vit 40 mois après l'opération, mais qui a présenté une récurrence probable six mois après. Son état général est assez

bon, mais il présente des phénomènes urinaires se traduisant par l'émission, au moment de la miction, de petits caillots qui provoquent de la douleur, mais pas de rétention.

Le malade de l'observation V vit aussi vingt-huit mois après l'opération sans trace de récurrence.

Le malade de l'observation IX vivait un an après sans trace de récurrence; il a été perdu de vue ensuite.

Si nous recherchons les résultats publiés par les divers auteurs, nous trouvons :

Hartmann et Terrier (1) publient les résultats de l'opération de deux myomes de la vessie.

1. Femme, 60 ans, opérée pour myome de la vessie qui récidive quatorze mois après; à la suite d'une deuxième opération, la malade meurt cachectique onze mois après cette dernière intervention.

2. Homme, 36 ans, opéré pour myome pédiculé de la vessie, qui meurt 6 mois après de paralysie générale, sans trace de récurrence.

Raffin (2) donne le résultat de l'opération de deux tumeurs de la vessie.

1° Fibrome papillaire qui ne présente pas de trace de récurrence vingt-sept mois après l'opération.

(1) *Revue de chirurgie*, 1893.

(2) Raffin, *Lyon médical*, 1892.

2° Epithélioma. — Pas de trace de récurrence cinq mois après l'opération.

Pour le premier cas, l'on peut considérer le malade comme guéri; pour le deuxième, le résultat est trop récent pour en tirer une conclusion.

M. le professeur Pousson, de Bordeaux (1), et Lucciardi (2) publient les résultats suivants :

M. le professeur Pousson a examiné seize tumeurs de la vessie : quatorze chez l'homme, deux chez la femme, dont les premiers symptômes remontent de six mois à trente ans.

La survie moyenne des malades opérés a été de un an quatre mois deux semaines.

La survie moyenne des malades non opérés a été de un an deux mois deux semaines.

Comme le fait remarquer, avec beaucoup de raison, le professeur Pousson, les résultats ne seraient pas très satisfaisants au point de vue de l'intervention, mais comme cet auteur n'est intervenu qu'en présence de symptômes menaçants, la survie obtenue doit être attribuée en grande partie à l'opération.

Lucciardi se demande si une intervention hâtive n'aurait pas donné de meilleurs résultats; dans

(1) Pousson. *Ann. malad. org. génito-urinaires*, 1895.

(2) Lucciardi, thèse, Bordeaux (1896).

l'incertitude, il conclut à l'intervention tardive, c'est-à-dire lorsque les symptômes la commandent. Cette façon de procéder aboutit le plus souvent à l'intervention palliative qui rend de réels services. Mais les vues du chirurgien doivent viser plus haut, c'est-à-dire la guérison radicale.

Albarran (1) publie les résultats suivants :

En 1892, la mortalité opératoire pour les tumeurs bénignes a été de 6 à 7 0/0 ;

Pour les tumeurs malignes, 45 0/0.

Clado (2) publie une mortalité à peu près semblable : 4 morts sur 62 opérations, pour tumeurs bénignes, c'est-à-dire 6 à 7 0/0.

Dans les statistiques de Clado, nous trouvons 49 morts opératoires sur 111 cas de tumeur maligne, c'est-à-dire 44 0/0.

Au point de vue de la récurrence, nous trouvons :

En 1892, 19 0/0 de récurrence pour tumeurs bénignes ;

En 1894, 14 0/0 de récurrence pour tumeurs bénignes.

Pour les tumeurs malignes, la récurrence atteint :

En 1892, 60 0/0 ;

En 1894, 31 0/0.

D'après cet auteur, cette amélioration doit être

(1) Albarran, *Les tumeurs de la vessie*, 1892. — *Annales mal. org. gén.-urinaires*, 1897.

(2) Clado *Traité des tumeurs de la vessie*, 1895.

attribuée à des résections plus hardies des parties malades.

Au point de vue de la survie, Albarran ne possédait que trois cas de tumeurs bénignes opérées depuis plus de quatre ans.

En 1892, cet auteur suivait 3 malades opérés d'épithélioma, qui vivaient depuis trois ans, deux ans, un an.

Mais, comme le fait remarquer Albarran, « Alors même qu'il s'agit de tumeurs de même nature histologique, les cas peuvent être absolument dissemblables, aussi bien au point de vue de la gravité de l'opération que de la probabilité de la récurrence. »

En 1897, sur 29 tumeurs opérées, nous trouvons : 6 papillomes, 22 épithéliomas et un sarcome.

Les six papillomes n'ont pas récidivés.

Sur les vingt-deux opérés pour tumeur maligne, la mortalité est tombée à 25 0/0.

Albarran a suivi sept opérés de tumeurs malignes :

1. Homme de 48 ans. Epithélioma sessile. Pas trace de récurrence 3 ans 4 mois après l'opération.

2. Homme. Enorme néoplasme pédiculé. Nouvelle opération onze mois après la première, qui montre une autre tumeur, sans trace de récurrence au niveau de la première intervention.

Vingt-deux mois après cette deuxième intervention le malade ne présente pas trace de récurrence.

3. Homme. Epithélioma sessile de la grosseur d'une mandarine. Pas trace de récurrence cinq ans après l'intervention.

4. Homme. 36 ans, sarcome fuso-cellulaire. Six mois après, pas trace de récurrence, perdu de vue depuis.

5. Homme. Première opération pour épithélioma, en avril 1890, par le professeur Guyon. Un an après, récurrence ; deuxième opération (symphysi-otomie), septembre 1892 ; nouvelle récurrence ; troisième opération, septembre 1895 ; nouvelle récurrence ; quatrième opération palliative en 1896 ; meurt en 1897. (Albaran a pratiqué trois dernières opérations).

La survie de sept ans peut être attribuée d'après Albarran aux opérations successives.

6. Homme. 38 ans, épithélioma sessile ; meurt de tumeur cérébelleuse six mois après l'intervention.

7. Homme. 50 ans, tumeur englobant l'uretère droit ; ne présente pas de phénomènes vésicaux après l'opération. Va bien un an après l'opération.

Nous voyons, d'après les statistiques d'Albaran, que la cure radicale des tumeurs malignes de la vessie donne des résultats très satisfaisants, puisque dans certains cas où l'examen histologique

de la tumeur a été pratiqué, il a obtenu des survies variant de trois à sept ans.

RÉSULTATS DES CYSTECTOMIES PARTIELLES

Clado (1) donne les résultats immédiats de la cystectomie partielle de vingt-neuf opérés, qui ont donné vingt guérisons opératoires et neuf morts.

Le professeur N. Veliaminoff (2) publie la statistique suivante de cystectomie partielle sur vingt-sept opérés ; il a relaté dix-neuf guérisons opératoires et huit morts

M. le professeur Jeannel a obtenu deux guérisons sur deux opérations.

Il résulte de ces statistiques que la cystectomie n'aggrave pas le pronostic opératoire ; malheureusement ces auteurs ne donnent pas les suites éloignées.

RÉSULTATS DES CYSTECTOMIES TOTALES

Si nous faisons le relevé des cystectomies totales contenues dans ce travail, nous constatons les résultats opératoires suivants :

(1) Clado. — *Traité des tumeurs de la vessie*, 1895.

(2) Veliaminoff. — *Revue de chirurgie*, 1897.

- 1° Malade, homme, Bardenheuer, mort.
- 2° Malade, femme, Pawlich, guérie.
- 3° Malade, homme, Küster, mort.
- 4° Malade, femme, Kummel, morte.
- 5° Malade, femme, Kossinki, guérie.
- 6° Malade, femme, Chalot, guérie.
- 7° Malade, homme, Trendelenburg, guéri.
- 8° Malade, homme, Vassilieff (1), guéri.
- 9° Malade, homme, Tuffier, guéri.
- 10° Malade, homme, Won Viniwarter, guéri.

Les résultats, à première vue, semblent très encourageants ; mais nous devons nous rappeler que les résultats immédiats sont seuls mentionnés ; il serait plus intéressant de connaître les résultats éloignés ; car eux seuls pourraient déterminer les chirurgiens à pratiquer des traumatismes aussi considérables ; car des résections partielles donneraient peut-être des survies plus considérables.

(1) Vassilieff. *Ann. mal. org. génito-urinaires*, p. 876, 1897.

CONCLUSIONS

1° Pour les tumeurs de la vessie, comme pour toutes les autres tumeurs, l'intervention chirurgicale, pour être efficace, doit être précoce ;

2° Dans les tumeurs bénignes, l'intervention chirurgicale donne de très bons résultats ;

3° Les tumeurs malignes de la vessie sont justiciables de l'intervention, puisqu'elle a donné des survies dépassant trois et sept ans, dans des cas où le diagnostic histologique avait été fait ;

4° La cystectomie partielle n'aggrave pas le pronostic opératoire, tout en permettant une résection plus étendue ;

5° La cystectomie totale pratiquée avec succès immédiats, dans ces dernières années, a élargi les possibilités opératoires, quoique les indications en restent limitées ;

6° Pour les tumeurs qui ont dépassé les limites de l'opérabilité, un traitement palliatif, mais surtout la taille hypogastrique, donne d'excellents résultats, en atténuant les hémorrhagies, suppri-

mant les douleurs et permettant de combattre efficacement l'infection ;

7° Il est difficile de donner des statistiques précises quant on étudie les tumeurs de la vessie, à cause de la terminologie encore confuse et des obscurités anatomiques que présente la constitution de ces tumeurs.

Vu : *Le Président de la thèse,*

JEANNEL

Vu : *Le Doyen,*

LABÉDA

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 22 juillet 1899.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

PERROUD

BIBLIOGRAPHIE

- ALBARRAN. — Les tumeurs de la vessie (1892).
— Résultats de l'intervention chirurgicale dans les tumeurs de la vessie (*Annal. mal. org. genito-urinaires*, 1897).
BENSA. — Extirpation totale de la vessie pour tumeur (Th. Paris, 96)
BRIDOUX. — Adénome vésical (Th. Lyon, 1897).
CLADO. — Traité des tumeurs de la vessie (1895).
— Résection de la vessie (*Arch. gén. méd.*, 1895).
FINCH. — Traitement du cancer de la vessie (Th. Lyon, 1897)
GUYON. — Leçons cliniques (1894-97).
LUCCIARDI. — L'intervention chirurgicale dans les tumeurs de la vessie (Th. Bordeaux, 1896).
POUSSON. — Résultats de l'intervention chirurgicale pour les tumeurs de la vessie (*Ann. org. gen.-urinaires*, 1895).
RAFFIN. — Résultats éloignés du traitement des tumeurs de la vessie (*Lyon médical*, 1892).
THOMPSON. — Leçons cliniques, maladies des voies urinaires (Trad. par le D^r Jamain), 1889
TERRIER et HARMANN. — Myomes de la vessie (*Revue de chirurgie*, mars 1895).
TUFFIER et DUJARRIER. — Extirpation de la vessie pour tumeur (*Revue de chirurgie*, 1898).
WON WENIWARTER. — Extirpation de la vessie pour néoplasme (*Ann. org. gen.-urtn.*, 1898).
VELIAMINOF. — Résection partielle de la vessie cancéreuse (*Revue de chirurgie*, 1897).

Contribution à l'Etude

DE L'ENTROPION

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le juillet 1898

PAR

Ferdinand TAILLEFER

NOMS DES EXAMINATEURS : {
MM. PÉNIÈRES, *Président*.
VIEUSSE, ✱.
BÉZY, ☉ A.
RISPAL. } *Assesseurs.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MARQUÉS & C^{ie}, BOULEVARD DE STRASBOURG, 22

1898

c

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. LABEDA,  I.
ASSESSEUR	DUPUY,  I.

PROFESSEURS

Anatomie.....	MM. CHARPY,  I.
Histologie normale.....	TOURNEUX,  A.
Physiologie.....	ABELOUS,  A.
Anatomie pathologique.....	TAPIE,  A.
Pathologie et thérapeutique générales.....	HERRMANN,  I.
Pathologie interne.....	ANDRÉ,  A.
Pathologie externe.....	PÉNIÈRES.
Médecine opératoire.....	LABEDA,  I.
Thérapeutique.....	SAINT-ANGE,  A.
Clinique médicale.....	CAUBET,  I.
Clinique chirurgicale.....	MOSSE,  A.
Clinique obstétricale.....	JEANNEL,  I.
Clinique des maladies mentales.....	CHALOT,  A.
Pharmacie.....	CROUZAT,  A.
Chimie et Toxicologie.....	RÉMOND.
Matière médicale.....	DUPUY,  I.
	FRÉBAULT,  A.
	BRÉMER,  A.

CHARGÉS DE COURS

Physique.....	MM. MARIE.
Chimie.....	BIARNÈS
Histoire naturelle.....	LAMIC,  A.
Hygiène.....	SUIS.
Médecine légale.....	GUIRAUD,  A.
Bactériologie.....	GUILHEM
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	MOREL.
Clinique médicale des enfants.....	AUDRY.
Clinique ophthalmologique.....	BÉZY,  A.
Hydrologie.....	VIEUSSE  A.
	GARRIGOU,  A.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie interne et Médecine légale.....	MM. MOREL.
Chirurgie.....	RISPAL.
Anatomie et Histologie.....	MAUREL,  A.
Physiologie.....	N...
Chimie.....	SECHEYRON.
Pharmacie.....	VIEUSSE,  A.
	N...
	SOULIÉ
	N...
	BIARNÈS.
	GÉRARD.

Secrétaire de la Faculté.....	M. CHAUDRON,  I.
-------------------------------	---

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises
par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MA MÈRE



A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. PÉNIÈRES

Professeur de Pathologie externe

A M. le Docteur DUMONT

Chef de Clinique ophtalmologique à l'Hôtel-Dieu de Toulouse

AVANT-PROPOS

Connu depuis longtemps, puisque Celse propose déjà un traitement, l'entropion a été très bien décrit par un grand nombre d'auteurs. Demours, Weller, Nimier et Despagne. De Græfe, Mackenzie, Bowmann, Wenzel, Williams, Fuchs, Berger, Panas, de Wecker et Landolf en parlent assez longuement dans leur *Traité de maladies des yeux*. Coursaget, Gaye, Giraud, Branchu, Issoulier, Menu, Meyer, Parant, Parasit, Couléard-Desforges en ont fait le sujet de leur thèse inaugurale. Il nous a semblé cependant que l'étude étiologique de cette affection laissait encore à désirer et que l'on s'était plutôt occupé des divers procédés opératoires, fort nombreux d'ailleurs, qui ont été préconisés pour la combattre.

Aussi, avons-nous cru qu'il ne serait pas sans intérêt de rechercher les diverses causes qui peuvent produire l'entropion et d'essayer d'en dégager quel-

ques considérations générales pour le traitement qui nous paraît le plus rationnel pour arrêter la marche de l'affection et éviter souvent des opérations qui, malheureusement et malgré leur grand nombre, ne mettent pas toujours à l'abri des récidives.

Nous nous occuperons surtout de l'entropion inflammatoire, qui est le plus souvent le résultat d'une inflammation des paupières, laissant de côté l'entropion qui reconnaît pour cause une lésion organique contre laquelle une opération seule peut donner quelques bons résultats.

Nous commencerons notre travail par une étude succincte de l'anatomie des paupières, en insistant de préférence sur les points qui nous paraîtront le plus intéressants et qui pourront nous donner quelques explications sur les phénomènes de l'affection qui nous occupe, surtout au point de vue de ses causes et de la façon dont elle se produit.

Dans un second chapitre, nous étudierons les symptômes, le mécanisme et la marche de cette affection.

Dans le troisième, nous passerons en revue les diverses causes qui peuvent produire l'entropion.

Enfin, dans un quatrième chapitre, nous parlerons du traitement basé sur l'étiologie et nous essaierons d'en dégager quelques considérations pratiques.

Nous terminerons par les observations et les conclusions.

Qu'il nous soit permis, avant d'aborder l'étude du sujet de notre travail, d'adresser nos meilleurs remerciements à M. le professeur Pénières, qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous n'aurions garde de passer l'occasion de montrer toute la sympathie que nous avons pour M. le Professeur Bézy. Ses leçons pleines d'esprit et de bon sens resteront continuellement gravées dans notre mémoire. C'est à lui que nous devons d'avoir appris à débrouiller les cas si difficiles de la clinique infantile.

MM. les professeurs Vieusse et Rispal ont bien voulu accepter d'être membres du jury. Nous sommes heureux de saisir cette occasion pour les remercier de leur bienveillance en même temps que des bons conseils qu'ils n'ont cessé de nous prodiguer dans le courant de nos études médicales.

M. le docteur Dumont, chef de clinique ophthalmologique à l'Hôtel-Dieu, nous a inspiré le sujet de notre thèse. Nous le prions d'accepter toutes nos marques de gratitude.

Enfin, que tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux reçoivent les marques de notre profonde reconnaissance.

CHAPITRE I

Anatomie des paupières

Toutes les portions essentielles qui constituent les paupières pouvant être lésées à la suite d'entropion et en déterminer les variétés, nous avons cru bon de donner un petit aperçu sur l'anatomie de cette région.

Les paupières sont composées, en allant de dehors en dedans : de la peau, d'une couche de tissu cellulaire, d'une portion musculaire ; muscle orbiculaire des paupières, d'une autre couche de tissu cellulaire la séparant du fibro-cartilage ou cartilage tarse et de la conjonctive.

La peau des paupières est d'une finesse et d'une diaphanéité telle qu'on aperçoit fort bien ses vaisseaux par transparence (1). Le derme est peu épais et constitué par des faisceaux ondulés et extensibles de tissu conjonctif. L'épiderme est très mince, surtout à la région dorsale ; on y trouve néanmoins les trois

(1) De Wecker et Landolt. *Traité des maladies des yeux*. t. I, 1880.

couches normales : la couche cornée, la couche moyenne à cellules dentelées et la plus profonde à cellules cylindriques. Avec cette délicatesse de structure, les paupières peuvent facilement se relâcher et se laisser infiltrer : de sorte que, par l'action seule de la pesanteur, surtout à la paupière supérieure, il peut se former un bourrelet qui poussera le bord libre de la paupière en dedans (entropion). Le tissu cellulaire sous-cutané est formé par des tractus de tissu conjonctif lâche et peut devenir facilement le siège d'œdèmes et d'infiltrations.

Couche musculaire. — Cette couche est représentée par le muscle orbiculaire des paupières qui, vu sa disposition, peut être considéré comme un véritable sphincter (1). Le docteur Couléard-Deslorges, dans sa thèse inaugurale, divise l'orbiculaire en trois portions : périorbitaire, palpébrale et ciliaire. Nous suivrons cette division et nous dirons un mot sur chacune de ces parties.

Les fibres du muscle orbiculaire sont dirigées selon des arcs de cercle dont les extrémités se coupent à angles plus ou moins aigus près de la commissure externe. Il semble que celles qui appartiennent à la paupière supérieure se continuent sans interruption avec celles de la paupière inférieure.

Les fibres de la portion palpébrale de l'orbiculaire

(1) Couléard. Thèse de Paris, 1878.

suivent deux directions différentes (1). Elles décrivent une première courbe en circonscrivant la fente palpébrale. Il s'ensuit que la concavité de ces arcs est tournée vers cette fente, regarde en bas pour la paupière supérieure et en haut pour l'inférieure.

La seconde courbe est formée par les fibres musculaires qui s'appliquent avec les paupières exactement sur le globe de l'œil. Dans leur contraction, les arcs tendent à la ligne droite ou plutôt à la corde de ces arcs. Tant que les paupières sont uniformément appliquées sur l'œil dans toute leur hauteur, il ne se produit rien d'anormal; mais que, par un mécanisme quelconque (laxité des paupières, enfoncement du bulbe), cette harmonie soit troublée, les paupières agissant sur une portion plus que sur l'autre, il s'ensuit une déviation des paupières: soit en dedans, soit en dehors, suivant que le bord palpébral l'emporte sur la portion périphérique ou réciproquement.

Les faisceaux de la portion palpébrale s'insèrent sur une aponévrose désignée sous le nom de tendon direct de l'orbiculaire, par opposition à un second tendon, appelé tendon réfléchi, placé en arrière du sac lacrymal. Le tendon direct est situé plus en avant et il suffit d'exercer une traction sur la commissure externe pour en rendre la saillie appréciable sous la peau. Il est simple en dedans et s'insère sur la branche montante du maxillaire supérieur. En dehors, il se bifur-

(1) Fuchs. *Manuel d'ophthalmologie*, 1897.

que pour se porter aux extrémités externes des deux cartilages. Ce muscle est sous l'action de la branche supérieure de la septième paire ou facial supérieur. Sous l'influence d'une action réflexe, il peut se produire du blépharospasme amenant de l'entropion.

La portion périorbitaire prend naissance au-dessus du ligament palpébral interne, du rebord de l'orbite et des surfaces osseuses voisines. Il se replie circulairement et se réfléchit vers la partie inférieure de l'angle interne de l'œil (1).

Cartilage tarse. — Le cartilage tarse fait suite à une cloison fibreuse ou ligament suspenseur qui part du pourtour de l'orbite pour aller se confondre avec le bord adhérent du tarse. Le tarse est formé par une lame élastique, myrtiliforme et de consistance cartilagineuse quoique aucun des éléments caractéristiques du cartilage ne rentre dans sa composition (2). Le bord adhérent se continue avec le ligament suspenseur, le bord libre correspond à la fente palpébrale où il s'identifie avec le derme. Les deux extrémités se terminent en pointe et se continuent avec les ligaments commissuraux interne et externe. Ces ligaments sont fournis par deux bandes transversales servant, pour ainsi dire, de complément au ligament suspenseur.

Le bord adhérent à une courbure convexe, le bord libre est à peu près rectiligne à la paupière inférieure

(1) Giraud. Thèse de Paris, 1883-84.

(2) Coursaget. Thèse de Paris, 1867.

et tend à présenter une légère concavité en haut. Le bord de la paupière supérieure est légèrement convexe en bas. « Quand les paupières se ferment, on peut représenter les deux tarses par deux cartes superposées dans un plan vertical de façon que le bord inférieur de l'un repose sur le bord supérieur de l'autre et que ces bords s'appuient l'un sur l'autre » (1).

Le cartilage tarse comprend dans son intérieur de nombreuses glandes de Meibonius, rangées les unes contre les autres et occupant toute la hauteur du tarse (2). Ces glandes contiennent une graisse finement granulée, appelée sebum palpébral, destinée à lubrifier le rebord de la paupière. Ces glandes peuvent s'enflammer et provoquer des lésions capables de déformer le cartilage et de le détruire complètement.

Par sa consistance, le cartilage tarse constitue le squelette des paupières et assure la régularité de leur forme : mais si, à la suite d'une cause quelconque, le tarse vient à être lésé dans sa constitution, les paupières, n'ayant plus de soutien, seront soumises à toutes sortes de déviations (3).

Outre les orifices glandulaires, le bord palpébral du tarse est garni de poils rigides : les cils, qui ont pour but de préserver le globe oculaire contre toutes les poussières et autres substances qui pourraient l'irriter.

(1) Panas. *Traité des maladies des yeux*, 1894.

(2) Couléard-Desforges. Thèse de Paris, 1878.

(3) Sappey. *Traité d'anatomie*.

Ils sont disposés sur une triple rangée et leur courbure est telle qu'ils sont dirigés l'un sur l'autre. Leur mauvaise implantation ou une direction vicieuse donne assez fréquemment du trichiasis et plus tard de l'entropion.

Quant à la membrane fibreuse, elle forme, comme l'a si bien dit Richet, « une barrière entre les couches superficielles et les profondes. » C'est ce qui explique pourquoi les épanchements consécutifs à la fracture de la base du crâne, par exemple, ne se propagent pas à la couche du tissu cellulaire sous-cutané.

La conjonctive tarsale est solidement fixée aux tarses; elle se trouve constituée par l'épithélium, la tunique propre et le tissu conjonctif sous-muqueux. Elle a l'aspect velouté et se trouve recouverte par des proéminences velvétiques que séparent des sillons (1).

(1) Panas, *Traité des maladies des yeux*, 1894.

CHAPITRE II

Symptômes -- Variétés.

L'entropion est constitué par le renversement du bord palpébral vers le globe de l'œil. Il diffère du trichiasis en ce que, dans cette dernière affection, le bord palpébral, considéré dans sa totalité, a conservé sa direction normale. Le tarse ne subit aucune modification. Quand on renverse la paupière, on trouve parallèlement aux cils et à la distance normale la ligne formée par les orifices des glandes de Meibonius : seulement l'angle palpébral postérieur s'est arrondi et les cils sont dirigés en arrière (1).

Dans l'entropion, au contraire, tout le bord palpébral est incurvé en arrière de sorte qu'on ne le voit même pas quand on regarde de face l'œil ouvert. Pour le voir, il faut tâcher de dérouler la paupière en la tirant vers le rebord orbitaire.

L'entropion peut être total ou partiel, c'est-à-dire occuper tout ou partie de la paupière. Dans ce dernier

(1) Nicati. Société de chirurgie, 1884.

cas, la partie externe est le plus souvent atteinte. Il peut intéresser les deux paupières du même œil, une paupière de chaque œil ou une seule paupière. Dans ce dernier cas, la paupière inférieure est le plus souvent envahie. Il arrive fréquemment que l'entropion siège aux deux yeux à des degrés différents ou avec la même intensité.

Quel est le mécanisme de l'entropion ?

Au début, l'entropion comme le trichiasis reconnaît pour origine l'inflammation aiguë avec œdème ou infiltration sanguine des paupières. Le liquide épanché dans le tissu cellulaire lâche, placé sous l'orbiculaire, refoule la peau en avant et fait basculer le tarse et la conjonctive en arrière, d'autant plus facilement que la peau offre moins de résistance, comme chez les vieillards, par exemple.

En second lieu, on peut admettre un autre mode de formation d'entropion. A la suite d'un gonflement rapide et considérable des paupières, les fibres de l'orbiculaire comprises dans la portion orbitaire ou périphérique sont distendues par le gonflement, perdent une partie de leur force et sont incapables de contrebalancer l'action des fibres palpébrales qui entraînent le bord en dedans.

L'entropion peut se produire par un troisième mécanisme (1). Au chapitre de l'anatomie, nous avons déjà dit que les faisceaux de l'orbiculaire

(1) Fuchs. *Manuel d'ophtalmologie*, 1897.

décrivaient deux courbes : l'une tendant au rétrécissement de la fente palpébrale, l'autre à l'application intime des paupières sur le globe de l'œil. Si nous reprenons la comparaison des cartes, nous voyons que lorsque l'on exerce une pression au point de contact, celles-ci s'inclinent d'un côté ou de l'autre suivant le sens de la pression. Il en est de même pour les phénomènes qui se produisent dans l'entropion. Les tarses, appliqués l'un contre l'autre, s'inclinent en avant si les parties sous-jacentes les poussent en ce sens ou en arrière s'il leur manque de ce côté un appui solide.

Bien plus importante est la seconde courbe des fibres orbiculaires au point de vue de l'origine des déplacements des paupières. Si le globe de l'œil qui leur sert de point d'appui régulier ne soutient plus suffisamment par derrière le bord adhérent du tarse, celui-ci fait une rotation dans le sens de l'entropion ou de l'ectropion.

Plus tard, dès que les premiers cils viennent toucher le globe de l'œil, il vient s'ajouter un autre facteur. L'irritation détermine le spasme de l'orbiculaire dans sa portion tarsale et les contractions de ce muscle contribuent puissamment à l'enroulement de la paupière.

On admet généralement trois degrés dans l'entropion (1).

(1) Coursaget. Thèse de Paris, 1867.

1^{er} Degré. — Le cartilage tarse, à demi-basculé, est appuyé par son bord libre sur le globe de l'œil, et sa face externe regarde en bas pour la paupière supérieure et en haut pour la paupière inférieure, de sorte que les cils sont en contact avec la conjonctive bulbaire et la cornée dans une grande partie de leur longueur.

2^e Degré. — Le cartilage est complètement renversé et la peau de la paupière qui le recouvre n'est séparée du globe que par les cils.

3^e Degré. — Plus tard, une irritation constante peut causer un spasme de l'orbiculaire si violent que le cartilage s'enroule dans la paupière de façon que les cils ne sont plus en contact avec l'œil. Ils sont cachés dans le cul-de-sac. Le cartilage a repris sa position normale mais se trouve complètement enveloppé par la paupière : les cils sont en contact : en dedans, avec la peau de la paupière qui recouvre le cartilage ; en dehors, avec la muqueuse palpébrale.

L'entropion peut être aigu ou chronique suivant que la cause qui le produit est passagère ou permanente. Cette seconde division a plus d'importance au point de vue du pronostic : l'entropion aigu n'étant lié à aucune altération de structure de la paupière et consistant simplement dans une action réflexe, guérit facilement sous l'influence du traitement qui s'adresse à la cause. L'entropion chronique, au contraire, est toujours produit à la suite d'altérations des tissus constituant la paupière et nécessite une opération qui malheureuse-

ment ne met pas, dans bien des cas, à l'abri des récives.

Fuchs divise l'entropion en spasmodique et en cicatriciel. Cette division, basée sur l'étiologie, nous paraît la plus rationnelle, nous aurons l'occasion d'en parler plus longuement au chapitre suivant. Dans tous les cas, que l'entropion soit partiel ou total, spasmodique ou cicatriciel, les symptômes de l'affection sont toujours à peu près les mêmes.

Les caractères les plus apparents sont une photophobie intense et un larmolement exagéré. Dès que les cils arrivent à frotter le globe oculaire, l'affection devient pour le porteur une source de tourments interminables. Le malade se frotte continuellement les yeux comme s'il voulait en extraire un corps étranger. Il a la sensation de gravier introduit dans l'œil. Il a toujours les mains devant les yeux et la photophobie devient tellement intense qu'il est souvent obligé de mettre un bandeau devant l'œil malade.

Plus tard, l'œil finit par s'habituer au contact des cils, la sensibilité s'émousse et l'organe semble retrouver un repos que l'inflammation de la cornée vient troubler de temps en temps.

Dans certains cas d'entropion spasmodique, ces caractères peuvent faire défaut. Il y a des malades qui ne s'aperçoivent pas de leur affection. La paupière est tellement enroulée sur elle-même que les cils ne touchent pas la muqueuse bulbaire, ni la cornée et ne déterminent aucune irritation du globe. Toutefois, ils

ont une certaine gêne pour regarder les objets situés en bas ou en haut suivant que l'entropion est supérieur ou inférieur. On peut attribuer ce fait à ce que le globe exerce un tiraillement assez grand sur la muqueuse en se tournant dans ces directions et déroule la paupière dont quelques cils viennent frotter l'œil.

L'inflammation qui, dans la plupart des cas, précède l'entropion, se trouve considérablement augmentée dès que les cils arrivent en contact du globe oculaire. La conjonctive palpébrale et bulbaire est injectée. La palpébrale surtout est boursoufflée, augmentée de volume et constitue, dans certains cas, un bourrelet qui se traduit extérieurement et de préférence à la paupière inférieure par un œdème assez considérable.

La cornée, en raison de l'extrême sensibilité de son épithélium, est le siège de désordres qui peuvent devenir très graves. On remarque à la surface de cette membrane des opacités superficielles qui sont dues à l'irritation constante dont elle est le siège. L'épithélium devient épais et calleux et préserve en même temps la cornée contre toutes les influences extérieures qui pourraient lui être nuisibles.

Dans d'autres cas, il se produit sur cette membrane des dépôts panniformes ou des ulcères qui incommo- dent le porteur au plus haut degré. Les récives sont fréquentes et si l'affection n'est pas convenablement traitée, on voit survenir une violente panophtalmie qui peut compromettre l'organe tout entier et causer la fonte de l'œil.

A mesure que l'affection progresse, le processus morbide s'étend au cartilage qui s'incurve, s'atrophie, subit la dégénérescence graisseuse et disparaît quelquefois complètement. L'aspect de la paupière à cette période est caractéristique et fait deviner l'entropion à première vue.

Tous ces caractères rendent le diagnostic de l'entropion des plus faciles et permettent de ne le confondre avec aucune autre affection de la paupière.

CHAPITRE III

Etiologie

L'entropion est une affection de tous les âges : on le rencontre chez l'enfant comme chez le vieillard. La peau qui recouvre la paupière de ce dernier se relâche très facilement et favorise les infiltrations du tissu cellulaire sous-cutané. L'exsudat agit mécaniquement sur le cartilage tarse. D'un autre côté, il arrive fréquemment chez les personnes âgées que l'œil s'enfonce par suite de la disparition de la graisse qui tapisse le fond de l'orbite. Il en résulte l'entropion.

L'enfant, par ses prédispositions aux diverses affections des paupières : blépharite, conjonctivite, surtout la conjonctivite phlycténulaire, se trouve aussi très exposé à cette affection. Le mécanisme n'est pas le même que chez le vieillard. Atteint d'une affection qui provoque de la photophobie, l'enfant, pour mettre son œil à l'abri de la lumière, contracte incessamment ses paupières. Ce mouvement, continuellement répété, finit par produire un spasme de l'orbiculaire qui con-

tribue pour une large part à déterminer le renversement de la paupière en dedans.

Les classes pauvres sont plus fréquemment atteintes que les classes riches et aisées. La misère, une mauvaise alimentation, l'ignorance des premières règles de l'hygiène ou plutôt la négligence de les mettre en pratique, sont les principales causes de cette différence. Les enfants lymphatiques et débilités, qu'on appelait autrefois scrofuleux, sont très souvent atteints de conjonctivite phlycténulaire et grossissent le nombre des entropions. Il en est de même pour les individus atteints de granulations qui ne subissent pas dès le début de l'affection un traitement énergique bien dirigé et laissent arriver la phase de cicatrisation qui conduit irrévocablement à l'entropion.

Avant d'étudier une à une les diverses causes qui peuvent produire l'entropion, il nous paraît intéressant d'en établir une classification nette et de les ranger en quelques groupes distincts : ces causes sont, en effet, de nature bien différente. Les unes sont dues à un spasme de l'orbiculaire. Les autres à un vice de conformation des paupières congénital ou acquis : la plupart nous semblent pouvoir être attribuées à un état inflammatoire. Ces origines si différentes entraînent des conséquences importantes au point de vue du traitement. S'il nous est impossible de ramener, autrement que par une opération, une paupière déviée à sa position normale, nous pouvons du moins par un traitement anti-phlogistique

et antiseptique empêcher cette déviation et éviter souvent une opération devant laquelle les malades reculent trop souvent jusqu'au moment où des désordres graves ont compromis la vision d'une façon irrémédiable.

Fuchs (1), dans son traité d'ophtalmologie, divise l'entropion en spasmodique et en cicatriciel. Il range dans le premier groupe tous les cas qui reconnaissent pour cause un spasme de l'orbiculaire soit primitif, soit consécutif à une affection chronique des paupières. Dans le second groupe, il fait entrer tous les cas dans lesquels il existe un processus rétractile qui, d'après lui, détermine à lui seul le renversement de la paupière et l'incurvation du tarse. C'est ainsi qu'il classe dans le dernier groupe la conjonctivite granuleuse et les diverses conjonctivites produites par un agent chimique. Cette classification fort simple ne nous semble pas établir assez clairement les causes de l'affection au point de vue où nous nous plaçons. La conjonctivite granuleuse par exemple ne nous paraît pas être classée dans la variété des entropions cicatriciels; ou du moins il faudrait distinguer l'entropion au début de celui qui survient à la phase terminale des granulations. Celles-ci produisent bien un tissu de cicatrisation capable assurément d'agir sur la paupière et de déterminer sa déformation, mais ce tissu rétractile n'arrive pas au début de l'affection.

(1) Fuchs. *Manuel d'ophtalmologie*, 1897.

Il succède à l'inflammation de la conjonctive qui soit par le spasme qu'elle détermine, soit par l'infiltration du tissu cellulaire sous-cutané est le premier agent du renversement de la paupière. La plupart des granuleux sont en effet atteints d'entropion avant que leur muqueuse ne soit transformée en tissu rétractile.

Desmarres (1) divise les causes de l'entropion en six groupes d'après la partie de la paupière qui est intéressée.

1^{er} groupe. — Dispositions vicieuses de la peau. — Le relâchement sénile de la peau, surtout à la paupière supérieure, forme un bourrelet qui pèse sur le bord libre de celle-ci et finit par la renverser en dedans. L'hypertrophie du tissu cellulaire sous-cutané et les blépharites glandulaires avec épaissement du bord palpébral produisent l'entropion par le même mécanisme. (Blessures avec perte de tissu, cicatrisations vicieuses.)

2^e groupe. — Raccourcissement de la muqueuse. — La conjonctivite granuleuse arrivée à la phase de cicatrisation, donne des brides de tissu inodulaire qui raccornit la muqueuse et la rétrécit. Il en résulte que le bord de la paupière est attiré en dedans. On peut ranger dans ce groupe les lésions traumatiques de tout genre, blessures, désorganisations chimiques, cautérisations mal faites.

(1) Desmarres, *Traité des maladies des yeux*.

3^e groupe. — *Allérations et dispositions vicieuses du tarse.* — Les ulcérations syphilitiques ou scrofuleuses du bord libre des paupières et les échancrures du tarse qui résultent de ces maladies, le chalazion, les tumeurs siégeant à la peau et attaquant le tarse produisent également l'entropion. Le cartilage tarse peut être incurvé à la suite d'un spasme prolongé de l'orbiculaire. Il s'altère aussi et peut même être complètement détruit dans le cours d'une conjonctivite granuleuse (1).

4^e groupe. — *Disposition vicieuse de l'orbiculaire.* — L'entropion reconnaît pour cause le spasme de l'orbiculaire, qu'il soit primitif ou déterminé par une affection chronique.

Desmarres admet qu'un clignotement continu et excessif peut arriver à déplacer quelques faisceaux de la portion périphérique vers le bord palpébral et renforcer l'effet de cette dernière portion. Il a été cité des cas où, par suite d'une disposition congénitale, la portion orbitaire était complètement dépourvue d'orbiculaire.

5^e groupe. — L'enfoncement congénital ou acquis du globe de l'œil dans l'orbite par suite d'atrophie graisseuse, l'énucléation sont des facteurs puissants de l'entropion.

6^e groupe. — En dernier lieu, Desmarres fait mention des tumeurs placées au voisinage de la paupière ou sur cet organe lui-même.

(1) Rosat. *Traité des maladies des yeux*, tome II.

Coursaget (1) a également traité l'étiologie de l'entropion dans sa thèse inaugurale. Après avoir divisé les causes en prédisposantes et efficientes et subdivisé ces dernières en traumatiques, inflammatoires et spasmodiques, il entreprend une autre division basée sur les altérations des diverses parties de la paupière et conserve ce plan pour étudier assez longuement les différentes causes. Nous nous contenterons d'avoir mentionné cet auteur. Sauf quelques détails, c'est la même division que celle de Desmarres. Ces deux classifications très complètes et dans lesquelles sont énumérées la plupart des causes nous paraissent un peu complexes.

Il semble qu'au point de vue où nous nous plaçons, il serait préférable de diviser les diverses variétés d'entropion en trois grands groupes : spasmodique, inflammatoire et organique. Cette classification est simple et nous permet de ranger distinctement dans ces trois catégories tous les faits qui peuvent produire l'affection.

1° L'entropion spasmodique est dû au spasme seul de l'orbiculaire. Ce spasme peut être spontané ou secondaire. Cette théorie a été un sujet de discussion entre Velpeau et Chélius. Le premier nie que le spasme de l'orbiculaire soit aussi commun qu'on veut bien le dire tandis que Chélius pense qu'il est aussi fréquent que digne d'attention. Les deux variétés

(1) Coursaget, thèse de Paris, 1867.

existent mais il est fort probable que l'entropion dû au spasme seul de l'orbiculaire est beaucoup plus rare que ne le croit Chélius. On en trouve peu de cas. Desmarres (1) en a publié un chez un rédacteur en chef du *Journal de Seine-et-Oise*.

Cette personne fut tout à coup atteinte, sans cause connue, d'un entropion de la paupière inférieure; le spasme de l'orbiculaire était tellement énergique que la paupière, enroulée sur elle-même en dedans, renfermait complètement les cils qui ne pouvaient toucher au globe. L'acide sulfurique promené une fois sur la peau, dans une large étendue, guérit complètement ce malade.

Le spasme de l'orbiculaire nous paraît le plus souvent occasionné par les diverses affections des paupières : soit de la muqueuse, soit du bord libre. Il sera donc plus rationnel d'aborder tout de suite l'étude du groupe inflammatoire.

2° Cette variété d'entropion est la plus fréquente. L'affection qui la produit le plus grand nombre de fois est assurément la conjonctivite granuleuse. « L'inflammation se localise dans les papilles de la conjonctive sous-tarsienne et donne à cette membrane un aspect chagriné dû aux petites granulations qui s'y développent. A la suite de quelques recrudescences de l'état aigu, la muqueuse acquiert une épaisseur considérable, les produits plastiques se sont organisés.

(1) Desmarres. *Traité d'ophtalmologie*.

La conjonctive est transformée en tissu inodulaire, raccorni, résistant qui a raccourci la conjonctive » (1).

Le processus peut s'étendre jusqu'au cartilage tarse. Les glandes de Meibonius participent à l'inflammation, perdent leur revêtement épithélial, entrent en suppuration et disparaissent. La face interne du cartilage diminue d'étendue, le tarse s'incurve et augmente de sphéricité proportionnellement à la rétraction de la face profonde. On le voit s'atrophier, se ratatiner et se réduire à une simple bande qui se confond souvent avec le tissu cicatriciel (2).

A côté de la conjonctivite granuleuse nous devons placer la conjonctivite ou kérato-conjonctivite phlycténulaire que l'on rencontre si souvent et qui nous paraît une cause plus fréquente d'entropion qu'on n'a l'air de le croire en général. Cette affection est toujours accompagnée d'une photophobie intense et prédispose par conséquent aux contractions répétées de l'orbiculaire qui finissent par déterminer un spasme définitif (3).

Nous rangerons dans cette même catégorie la conjonctivite purulente et les diverses conjonctivites aiguës ou chroniques. Les blépharites ciliaires et surtout les blépharites glandulo-ciliaires que Desmarres appelle « œdémateuses » à cause du gonflement considérable du bord libre des paupières, pour être des causes

(1) Parant. Thèse de Lyon, 1883.

(2) Fuchs. *Traité des maladies des yeux*, 1897.

(3) Desmarre *Traité des maladies des yeux*.

moins fréquentes. n'en constituent pas moins un facteur important. Gayet rapporte dans une clinique recueillie par le docteur Meureur quelles sont les conditions qui déterminent l'entropion dans la blépharite glandulo-ciliaire. « Les affections tarsiennes internes du bord palpébral agiront plus spécialement sur les fibres orbitaires, et les fibres musculaires périphériques, appliquant avec vigueur le tarse contre le globe oculaire, faciliteront le retournement en dedans ou entropion » (1).

3° Nous rangeons dans cette catégorie toutes les causes, soit congénitales, soit acquises qui entraînent une déformation des diverses parties constituant les paupières et du globe oculaire.

On trouve des cas assez rares, il est vrai, où le muscle orbiculaire, au lieu de se distribuer à toute la paupière, est condensé sur le bord libre. Cette disposition vicieuse peut être congénitale ou acquise. Nous avons déjà parlé du blépharospasme pouvant provoquer ce déplacement.

Le tarse présente des malformations non moins importantes, il peut même quelquefois ne pas exister.

L'enfoncement du globe oculaire consécutif à la résorption du tissu graisseux qui tapisse le fond de l'orbite se rencontre journellement chez les vieillards. La laxité des paupières peut reconnaître la même cause que l'enfoncement du globe oculaire ou survenir

(1) Gayet. Clinique recueillie par le docteur Meureur.

à la suite d'un gonflement considérable des paupières. Dans ces deux cas, il se produit un entropion par défaut d'accommodation des voiles palpébraux avec le globe oculaire.

La diminution de volume de l'œil soit à la suite de lésions phtisiques ou de violences extérieures sont souvent suivies de l'affection qui fait l'objet de notre étude.

Dans le blépharophimosiis, le repli vertical cutané qui se trouve à l'angle externe de l'œil attire en haut la paupière inférieure et l'empêche de se renverser en dehors. (Tumeurs.)

Ajoutons, pour être complets, que toutes les causes inflammatoires, si elles ne sont pas traitées dès le début, finissent par transformer en organique un entropion qui n'était au début que le produit d'un spasme inflammatoire. (Conjonctivite purulente, blépharites.)

Nous mentionnerons, en terminant, certaines causes qui sont prédisposantes à un degré beaucoup moindre que beaucoup de celles que nous avons énumérées, telles que le port d'un bandeau trop serré, un travail minutieux ou une névrose faciale.

CHAPITRE IV

Traitement

Nous n'avons pas l'intention de passer en revue les diverses opérations proposées contre l'entropion et d'en examiner la valeur. Etant donné la division étiologique que nous avons adoptée, nous nous proposons d'étudier les divers traitements qui nous semblent convenir le mieux à chacune des trois variétés que nous avons établies.

1° L'entropion spasmodique ne reconnaissant pour cause que le spasme des faisceaux de l'orbiculaire, c'est à ce muscle ou à la partie du muscle qui est en cause que nous paraît devoir s'adresser le traitement.

On a eu proposé l'excision des fibres musculaires (Hartz ?). Tout en paraissant rationnel, ce traitement n'a pas donné les résultats qu'on en attendait. L'entropion disparaît le plus souvent après l'opération, mais pour se reproduire peu de temps après. C'est donc un moyen infidèle que l'on doit rejeter.

L'emploi de bandelettes agglutinatives qui attirent la paupière vers le rebord orbitaire n'a donné qu'une guérison passagère. C'est plutôt un palliatif qu'un procédé sérieux. Les topiques astringents appliqués sur la peau, comme l'acide sulfurique dans le cas cité par Desmarres dans son *Traité de maladies des yeux*, comptent quelques succès. L'inconvénient de ce traitement, c'est que l'on pourrait dire que le remède est presque pire le mal. On n'obtient la guérison qu'au prix de cicatrices fort disgracieuses. Il faut donc s'abstenir de l'employer. Nous en dirons autant de l'emploi du thermocautère comme agent curateur. Tous ces procédés ont vécu et doivent être remplacés par des méthodes plus scientifiques et dont le résultat est plus certain.

Le meilleur traitement de l'entropion spasmodique est sans contredit la canthoplastie pratiquée largement. Cette opération est des plus simples et donne les résultats les plus favorables contre l'entropion d'origine spasmodique sans entraîner de cicatrices trop apparentes.

Il suffit pour la pratiquer de fendre l'angle externe des paupières avec une paire de ciseaux dont la branche postérieure est poussée jusqu'au rebord de l'orbite et de suturer la conjonctive à l'angle de l'incision de la peau. On peut aussi, pour plus de sûreté, réunir par un ou plusieurs points de suture, les diverses parties de la conjonctive et de la peau.

Chez le malade qui fait l'objet de notre première

observation, nous avons pu voir les suites éloignées de cette opération, qui avait été pratiquée depuis quatre ans sur l'œil droit et avait donné de bons résultats.

2° Le traitement de l'entropion inflammatoire est bien de tous le plus intéressant, car il nous paraît pouvoir guérir dans bon nombre de cas en combattant les diverses affections et cela sans avoir recours à des opérations sanglantes. Ici l'emploi des antiseptiques et des antiphlogistiques doit occuper, à notre avis, un rôle prépondérant. Ce traitement, qui s'attaque directement à la cause de l'affection, est des plus rationnels ; aussi est-on étonné de constater qu'il a été passé sous silence par bon nombre d'auteurs.

On voit cependant journellement des malades atteints de granulations, de conjonctivite phlycténulaire, présenter dans le cours de leur affection un blépharospasme intense qui disparaît par un traitement bien approprié. Nous avons observé, à la clinique ophthalmologique de l'Hôtel-Dieu, deux malades : l'une, c'est une fillette de 7 ans atteinte de kérato-conjonctivite phlycténulaire. l'autre une femme de 45 ans ayant des granulations. Toutes les deux présentaient un blépharospasme intense et un renversement en dedans de la paupière supérieure assez accusé pour que, chez la première surtout, les cils fussent complètement cachés. Un traitement bien institué a fait disparaître en peu de jours ce début d'entropion.

On voit d'autre part que les granulations, lorsqu'elles

ne sont pas traitées dès le début, arrivent fatalement à produire un tissu de cicatrisation qui détermine l'entropion par raccourcissement de la muqueuse. Il faut remarquer que ce tissu n'arrive pas dès le début, et pourtant l'entropion est déjà constitué par l'inflammation qui détermine un œdème du tissu cellulaire sous-cutané et un spasme consécutif de l'orbiculaire.

Si tous les granuleux ne sont pas fatalement atteints d'entropion, c'est donc au traitement institué contre cette affection qu'il faut attribuer les cas de guérison.

On nous objectera peut-être que ce traitement est simplement prophylactique, qu'il s'impose dès que le diagnostic de l'affection est fait. Nous voulons bien l'admettre, mais à ce point de vue seulement : nous croyons avoir fait œuvre utile en y insistant. On peut rendre beaucoup de services par un simple traitement préventif.

En dehors de ces cas, nous rapportons deux observations, dues à l'obligeance de M. le Dr Dumont, dans lesquelles deux entropions, datant : l'un de quatre ans, l'autre de plusieurs mois, ont été parfaitement guéris par de simples cautérisations au nitrate d'argent et des lavages antiseptiques.

La première observation surtout est des plus intéressantes. Il s'agit d'un enfant qui avait déjà subi une canthoplastie sur l'œil gauche. Ce malade présentait un entropion du troisième degré de la paupière inférieure, c'est-à-dire que la paupière était complètement enroulée sur elle-même et ne laissait apparaître aucun cil au

dehors. Il fallait même un certain effort pour arriver à la dérouler. Après trois semaines de traitement par le nitrate d'argent, l'enfant était parfaitement guéri et l'œil ainsi traité avait un bien meilleur aspect que celui qui avait été opéré.

Nous pensons donc qu'en présence de ces cas, on ne doit pas se hâter d'opérer un entropion sans avoir préalablement essayé de le combattre par des moyens moins énergiques. Il faut avant tout rechercher les causes et appliquer un traitement en conséquence.

3° *Entropion organique*. — Lorsque par l'effet d'une malformation congénitale ou d'une affection inflammatoire quelconque, la paupière présente des lésions irréparables et définitives, il faut avoir recours à une opération pour redresser le bord palpébral et empêcher les cils d'arriver au contact du globe de l'œil.

Les méthodes opératoires sont fort nombreuses. Il serait trop long de les passer toutes en revue. Cuno (1), Galezowski (2), Boucher (3), Seelingo (4) et Terrier (5) ont obtenu plusieurs succès par l'emploi du thermocautère. M. le professeur Vieusse (6) a aussi obtenu d'excellents résultats en substituant aux cautérisations transversales deux ou trois raies verticales. C'est là une

(1) Cuno. *France médicale*, 1878, p. 145.

(2) Galezowski. *Recueil d'ophthalmologie*, 1877, p. 296.

(3) Boucher. *Archives d'ophthalmologie*, III, p. 220.

(4) Seelingo. *Bulletin d'oculistique*, 1883.

(5) Terrier. *Archives d'ophthalmologie*, 1885, p. 9.

(6) Vieusse. Société de chirurgie, 26 novembre 1884.

méthode simple et à laquelle on peut avoir recours dans les cas où des conditions particulières d'organisation ne permettent pas d'employer d'autres procédés opératoires qui nous semblent donner de meilleurs résultats tout en ne laissant pas après eux des cicatrices apparentes et disgracieuses.

Au reste, ce procédé pas plus que l'excision d'un lambeau de peau, préconisé par Desmarres, n'est pas suffisant pour guérir un entropion organique.

La lésion principale dans cette affection est la transformation du tarse en un tissu cicatriciel. De là découle un fait capital pour le traitement, à savoir : que toute opération ne s'attaquant pas directement au tarse, devenu rectiligne, risque d'être inefficace. Un second élément, également indispensable pour le succès, consiste dans la recherche d'un point d'appui fixe pour les fils. La peau et l'orbiculaire ne sauraient convenir à cause de leur ampleur et de leur mobilité.

Anagnostakis d'Athènes avait, le premier, songé à prendre un point d'appui sur le squelette de la paupière (tarse et ligament suspenseur). Le professeur Panas, en y ajoutant la section du tarse, a comblé une lacune et créé un procédé qui nous paraît être le plus efficace et que nous allons décrire brièvement.

Le malade étant chloroformisé, on applique une plaque en écaille ou en métal dans le cul-de-sac conjonctival. On tient la paupière étalée verticalement à l'aide d'un crochet que l'on enfonce dans le bord libre.

On pratique alors, à trois ou quatre millimètres au-

dessus de la ligne des cils. une incision horizontale s'étendant de la commissure externe au point lacrymal correspondant. On dissèque ensuite les deux lambeaux : l'un jusqu'à la racine des cils. l'autre jusqu'au bord adhérent du tarse et au ligament suspenseur.

Si le tarse est peu atteint, on le respecte. Dans le cas contraire, on le fend horizontalement dans toute son épaisseur, y compris la conjonctive, et d'une extrémité à l'autre. Il ne reste plus qu'à placer les sutures. Pour cela, on commence par harponner le ligament suspenseur et le tarse et l'on fait sortir le fil immédiatement derrière la première rangée de cils. En tirant sur ce dernier, on fait basculer le cartilage; le bord ciliaire se redresse et l'on noue solidement les fils.

Ce procédé doit être légèrement modifié pour la paupière inférieure, en raison du peu de développement du tarse et de l'aponévrose. Il faut aller chercher le point d'appui dans les parties molles de la peau. A part cette modification et l'excision d'un lambeau de peau horizontal, le principe est le même.

Tel est le procédé de M. Panas. Il n'offre pas de grandes difficultés d'exécution et réussit très souvent à redresser la paupière entropionnée d'une façon durable. C'est donc celui-là que l'on devra choisir chaque fois que l'on aura à traiter un entropion organique.

Observations

OBSERVATION I

Recueillie à la Clinique ophthalmologique de l'Hôtel-Dieu.

Début d'entropion consécutif à une conjonctivite granuleuse.

Victorine P..., 49 ans, Toulouse, originaire de Pau (B.-P.). N'ayant jamais souffert des yeux, elle fut atteinte, au mois de novembre 1897, d'une affection des paupières qu'un oculiste de la ville traita par des cautérisations au nitrate d'argent. Au bout de quelques jours, la maladie avait complètement disparu. Au mois d'avril 1898, la malade s'aperçut un jour, à son réveil, que son œil gauche était rouge, gonflé et lui occasionnait quelques douleurs. Les jours suivants, elle fut prise d'une photophobie intense avec sensation de gravier, les douleurs augmentèrent et envahirent bientôt l'œil droit.

Le même traitement par le nitrate d'argent, institué de nouveau, ne produisit aucune amélioration. C'est alors que la malade se décida à rentrer à la clinique ophthalmologique de l'Hôtel-Dieu où elle fut admise le 1^{er} juillet. A l'examen, la malade présente un

blépharospasme intense. Elle contracte ses paupières avec force au point qu'il est difficile de les entr'ouvrir et que l'on est obligé d'instiller quelques gouttes de cocaïne pour l'examiner.

Du côté gauche surtout, le bord palpébral supérieur est renversé en dedans et les cils se trouvent en contact avec le globe de l'œil. En renversant les paupières supérieures, on aperçoit les culs de sac et toute la conjonctive bulbaire bourrés de granulations. Les culs de sac inférieurs ne sont pas atteints. Tout le globe oculaire, des deux côtés, est injecté ; la cornée est recouverte d'un pannus épais. La malade nous dit qu'elle voit comme à travers un voile et qu'il lui est bien difficile de se conduire seule.

En présence de ces symptômes, on se demande s'il ne serait pas utile de faire immédiatement une canthoplastie, mais on finit par décider de commencer par traiter les granulations. On en pratique l'expression au moyen de la pince à rouleaux de Knapp et de la herse et l'on termine par un brossage avec un tampon de coton imbibé de sublimé à 1 p. 1/000. Le lendemain et le surlendemain, on pratique le même brossage avec la même solution de sublimé et les dix jours suivants on fait une cautérisation au nitrate d'argent à 1/50.

Au bout de huit jours, la malade commence à dérouler les paupières. Les jours suivants, le mieux s'accroît, les paupières ont repris leur aspect lisse. Le pannus a diminué, la conjonctive bulbaire est revenue à son état normal et la malade peut regarder la lumière. Sa vision s'est considérablement améliorée et les bords des paupières sont revenus à leur première position.

Nous n'avons relaté cette observation, de même que celle qui suit, que pour montrer qu'un traitement bien conduit arrive facilement à guérir un début d'entropion qui serait devenu fatalement organique.

OBSERVATION II

Début d'entropion consécutif à une kérato-conjonctivite phlycténulaire

Marie D..., 9 ans, Isle--en--Jourdain (Gers), se présente à la clinique ophthalmologique de l'Hôtel-Dieu le 11 juin 1898. C'est une lymphatique à la figure bouffie, la région sous-maxillaire est bourrée de ganglions et de cicatrices, vestige de polyadénite suppurée. Toute la face, en particulier les lèvres et le pourtour du nez, sont envahis par une éruption impétigineuse intense.

Du côté des yeux, l'enfant présente une photophobie et un blépharospasme très accentué. Les paupières sont œdématisées et injectées, les deux bords libres ont complètement disparu et sont totalement entropionnés. Les paupières se laissent écarter difficilement et donnent issue à une quantité considérable d'un liquide citrin qui dénote une violente inflammation. La cornée est le siège d'opacités anciennes et d'une poussée aiguë de kératite phlycténulaire.

C'est en vain qu'on tente d'introduire, entre les paupières la pommade au bioxyde jaune à 1/20, le médicament est aussitôt chassé par les larmes. On a dès lors recours aux cautérisations par le nitrate d'argent à 1/50. Après une semaine de ce traitement suivi de l'application de compresses chaudes et de fréquents lavages à l'eau boriquée, les symptômes se sont complètement amendés. Les paupières ont repris peu à peu leur aspect normal, les bords palpébraux ont retrouvé leur direction. Beaucoup moins de photophobie et de larmolement, on peut introduire facilement entre les paupières la pommade au bioxyde qui doit activer la guérison.

OBSERVATION III

Due à l'extrême obligeance du Dr Dumont.

Entropion inflammatoire de la paupière supérieure dans un cas d'atrophie de l'œil.

Antoinette R..., 68 ans, rue Bayard, Toulouse. A perdu son œil gauche à l'âge de 20 à la suite d'un accident. Depuis cette époque, cet organe s'est atrophié, et, au moment où elle vient nous consulter (octobre 1897), elle ne possède plus qu'un moignon de petit volume perdu dans le fond de l'orbite.

La malade se plaint d'un écoulement épais qui baigne constamment ses paupières depuis plusieurs mois, lui cause des douleurs assez vives qui se répercutent sur l'œil droit au point d'en diminuer l'acuité visuelle d'une façon assez notable.

A l'examen, nous voyons la paupière inférieure complètement renversée en dehors et très augmentée de volume. La paupière supérieure, au contraire, est recroquevillée en arrière et son bord libre a totalement disparu dans la cavité orbitaire. En l'attirant avec force, on aperçoit le moignon baignant dans un liquide purulent. Après avoir soigneusement nettoyé, nous voyons que ce qui reste de la cornée est infiltré et présente un aspect blanchâtre qui tranche sur le fond rouge vif de toutes les parties avoisinantes. Étant donné le peu d'étendue de la fente palpébrale, nous proposons à la malade une canthoplastie qu'elle refuse d'accepter, de même que l'extirpation du moignon. Nous en sommes réduits à traiter les symptômes inflammatoires.

Après avoir incisé le point lacrymal inférieur, nous pratiquons des cautérisations une fois par jour avec une solution de nitrate d'argent à 1/50. En même temps, nous pratiquons de temps en temps de profondes cautérisations avec le thermo-cautère pour

détruire l'ectropion de la paupière inférieure et obtenir un tissu cicatriciel qui ramène la paupière en dedans. Nous conseillons en même temps de fréquents lavages de l'orbite avec de l'eau boricisée.

Sous l'influence de ce traitement continué d'une façon assez régulière pendant un mois et demi, l'écoulement purulent a complètement disparu. L'ectropion existe à peine; mais, chose qui nous a le plus surpris, nous avons constaté la disparition complète de l'entropion de la paupière supérieure. Devant ce résultat auquel nous étions loin de nous attendre, nous avons suivi la malade avec attention et nous l'avons revue plusieurs fois depuis. La guérison s'est parfaitement maintenue.

OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance du docteur Dumont).

Entropion inflammatoire de la paupière inférieure consécutif à une kérato-conjonctivite phlycténulaire.

Henri L..., 11 ans, rue Gambetta, Toulouse. Enfant lymphatique présentant une polyadénite sous-maxillaire des plus accentuées et de nombreuses cicatrices provenant de ganglions suppurés. Il vient nous consulter pour un entropion de la paupière inférieure de l'œil droit dont il est atteint depuis 4 ans.

En l'examinant, nous remarquons à l'angle externe de l'œil gauche une cicatrice résultant d'une canthoplastie pratiquée cinq ans auparavant pour une affection semblable à celle pour laquelle il vient nous consulter. Le résultat a été bon, l'entropion ne s'est pas reproduit mais on constate un léger rétrécissement de la fente palpébrale.

L'œil droit présente un entropion total de la paupière inférieure qui est complètement enroulée sur elle-même au point que les cils, pourtant d'une longueur démesurée, sont complètement cachés et ne sont nullement en contact avec aucune partie du globe oculaire. La paupière est œlématiée et présente en dehors un bourrelet très accusé. Les deux cornées sont troublées par des opacités cornéennes anciennes dues à une inflammation phlycténulaire antérieure. L'enfant est atteint de photophobie intense et les deux yeux sont agités d'un clignotement continu. En déroulant avec peine la paupière, nous apercevons une muqueuse tomenteuse hérissée de papilles et nous donnons issue à une petite quantité de liquide muco-purulent assez épais.

Nous proposons une opération semblable à celle qui a été pratiquée sur l'œil gauche conseillant, auparavant, une antisepsie rigoureuse qui nous paraissait être un puissant élément pour la réussite de l'opération.

L'enfant nous revint quatre jours plus tard, après avoir été consulter divers oculistes qui tous avaient été d'avis qu'il fallait opérer le plus tôt possible.

Nous fîmes, le jour même, une première cautérisation au nitrate d'argent à 1/50 recommandant au malade des lavages fréquents et des tractions répétées sur sa paupière.

Après 21 cautérisations, l'entropion avait complètement disparu, la paupière avait repris sa position normale. Les cils étaient complètement éloignés du globe de l'œil, mais ils se trouvaient un peu inclinés du côté externe en raison, probablement, de la position vicieuse qu'ils occupaient auparavant.

La fente palpébrale était largement ouverte, l'espace compris entre l'angle interne et l'angle externe présentait une largeur de un millimètre et demi de plus que l'œil gauche qui avait été opéré.

Nous conseillâmes l'instillation, pendant quelques jours, d'un collyre au sulfate de cuivre à 1/15 pour achever la guérison.

Nous avons revu l'enfant, et l'entropion ne s'est pas reproduit.

Les observations III et IV, cette dernière surtout, nous paraissent des plus intéressantes. Elles se rapportent toutes deux à des entropions constitués datant de longtemps (quatre ans dans l'observation IV ; plusieurs mois dans l'observation III).

Elles nous prouvent qu'en présence d'un renversement en dedans de la paupière, il ne faut pas se hâter de recourir à une opération sans s'être rendu compte si l'inflammation n'est pas en cause dans l'étiologie de l'affection. On pourrait peut-être de cette façon éviter au patient une intervention quelquefois inutile en mieux établissant son diagnostic.

D'un autre côté, nous sommes amené à penser que le tarse peut ne pas être toujours atteint dans sa constitution intime dans tous les cas d'entropion, même du troisième degré.

Dans l'observation IV, nous pensons que l'inflammation avait déterminé un spasme violent de l'orbiculaire, qui avait fait simplement basculer le cartilage sans causer de déformations, ce qui explique la guérison assez prompte et complète.

CONCLUSIONS

- I. — L'entropion peut être divisé au point de vue étiologique en trois groupes : l'entropion spasmodique dû au spasme seul de l'orbiculaire, l'entropion inflammatoire qui est le résultat d'une inflammation des diverses parties des paupières. inflammation déterminant un spasme consécutif de l'orbiculaire ou un œdème du tissu cellulaire sous-cilaire qui prédispose au renversement du bord palpébral ; enfin l'entropion organique dû à un vice de conformation congénital ou acquis des diverses parties qui constituent les paupières. L'entropion spasmodique est très rare.
- II. — L'entropion inflammatoire nous paraît être le plus fréquent de tous, il précède souvent l'entropion organique.
- III. — Tandis que l'entropion spasmodique et l'entropion organique nécessitent une opération, l'entropion inflammatoire peut guérir pris au début et même lorsqu'il est constitué définitivement.

IV. — Le traitement de l'entropion inflammatoire doit s'adresser à la cause qui l'a produit. Le nitrate d'argent et les antiseptiques doivent être le facteur le plus important de la guérison. La canthoplastie est le traitement de choix de l'entropion spasmodique.

Enfin, dans les cas d'entropion organique, le procédé de Panas réunit toutes les conditions indispensables pour assurer le succès.

VU :

Le Président de la thèse,

Dr L. PENIÈRES.

Vu : Le Doyen.

A. LABÉDA.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 19 juillet 1898.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

PERROUD.

Toulouse. — Imp. MARQUÉS et C^{ie}, boulevard de Strasbourg, 22



IRREGULAR NUMBERING DUE
TO MANY PAMPHLETS
BOUND TOGETHER.



ERRATIC PAGINATION.

